

# ciência

TRATAMENTO EXPERIMENTAL COM CÉLULAS DA PRÓPRIA PACIENTE  
REVERTE CÂNCER DE MAMA EM ESTÁGIO AVANÇADO

## Imunidade a toda prova

**E**ntre diversos estudos para buscar novos tratamentos contra o câncer, os dedicados a empregar o potencial de recuperação do organismo para enfrentar a doença – a imunoterapia – têm se revelado o ponto de partida para remissões improváveis.

Pela primeira vez, um câncer de mama em estágio avançado foi revertido com o uso de células imunológicas, conforme demonstram os resultados de pesquisa publicada em junho na revista *Nature Medicine* e apresentada no Encontro Anual da Sociedade de Oncologia Clínica dos Estados Unidos. Essa abordagem já havia sido usada para tratar alguns casos de câncer (melanomas e sarcomas), e muitas técnicas de imunoterapia já foram bem-sucedidas no combate a tumores com mutações intensas, como os de pele e o de pulmão, o que não é o caso do câncer de mama.

“A técnica está ainda na infância. Trabalhamos sem descanso para aumentar sua eficácia, porque, até agora, só 15% dos pacientes responderam ao tratamento”

**STEVEN ROSENBERG**, cirurgião do Instituto Nacional de Câncer dos EUA

Judy Perkins, atualmente com 52 anos, foi diagnosticada em 2013 com um tumor de mama agressivo, com metástase no fígado e em outros órgãos. Após se submeter a sete diferentes quimioterapias e a uma droga experimental, quando não havia mais perspectiva de remissão com tratamentos convencionais, ela se inscreveu no estudo clínico para testar o novo tratamento. A terapia foi iniciada em dezembro de 2015. Um ano depois os tumores

havam desaparecido. Hoje, Judy está saudável, sem vestígios da doença, e leva uma vida normal, praticando caminhadas e expedições de caiaque.

O tratamento consiste em isolar linfócitos que penetraram no tumor e selecionar aqueles capazes de identificar neoantígenos, proteínas produzidas somente pelas células tumorais. Em Judy, foram identificadas 62 anormalidades genéticas no tumor, mas apenas quatro eram potencialmente atacáveis pelo sistema imunológico. Em seguida, a equipe da pesquisa multiplicou em laboratório as células que eram capazes de reconhecer e combater as mutações e implantou na paciente cerca de 80 bilhões dessas células.

## PANORAMA ANIMADOR

“Vimos cinco pacientes com remissões espetaculares como essa, incluindo outra mulher com câncer de cólon metastático, que está há quase cinco anos sem a doença”, afirma Steven Rosenberg, cirurgião do Instituto Nacional de Câncer dos EUA (NCI, na sigla em inglês) e criador da terapia experimental. “A técnica está ainda na infância. Trabalhamos sem descanso para aumentar sua eficácia, porque, até agora, só 15% dos pacientes

## NOBEL PARA ESTUDOS SOBRE IMUNOTERAPIA

*O prêmio Nobel de Medicina 2018, anunciado no início de outubro, foi para dois pesquisadores que estudaram a imunoterapia aplicada à oncologia. O americano James P. Allison, 70 anos, do MD Anderson Cancer Center, da Universidade do Texas, e o japonês Tasuku Honjo, 76, da Universidade de Kyoto, dividiram o prêmio de 9 milhões de coroas suecas, equivalente a cerca de R\$ 4,1 milhões.*

*Os imunologistas, separadamente, desenvolveram pesquisas sobre duas proteínas presentes nas células de defesa – a CTLA-4 e a PD-1 – e que são usadas pelos tumores para paralisar o sistema imune do paciente durante o desenvolvimento do câncer. A primeira foi alvo do estudo de Allison, que descobriu que um bloqueio da CTLA-4 poderia retirar o freio sobre os linfócitos T, mais importantes células de defesa do organismo, fazendo com que elas voltassem a atacar o tumor. Em 1994, o americano realizou o primeiro experimento em camundongos, que ficaram curados após o tratamento. Já em 2010, estudo clínico mostrou efeitos inéditos e “impressionantes”, segundo a Academia Sueca, que promove o Nobel, em pacientes com melanoma avançado.*

*Honjo, por sua vez, pesquisou a proteína PD-1, que também atua sobre os linfócitos T. Após experimentos em laboratório, estudo realizado em 2012 demonstrou eficácia no tratamento de pacientes com diversos tipos de câncer. “Os resultados foram surpreendentes, com remissão em longo prazo e possível cura em alguns pacientes com câncer metastático, uma condição que antes era considerada basicamente intratável”, afirmou a Academia.*

*Segundo a organização, embora cientistas já tentassem, há mais de 100 anos, envolver o sistema imunológico no combate ao câncer, o progresso no desenvolvimento clínico era modesto até as descobertas de Allison e Honjo, consideradas uma revolução.*



responderam ao tratamento”, ressalta Rosenberg. Os pesquisadores planejam iniciar estudos clínicos com um número maior de pacientes, para verificar se os resultados se confirmam.

O coordenador de Pesquisa do INCA, João Viola, comenta que a cura quase sempre é relativa, sendo necessário, periodicamente, fazer novos exames para confirmar que não há doença ativa. “O importante é que estão chegando terapias que revolucionarão o combate aos tumores, até mesmo em casos para os quais não havia método aplicável”, diz.

Sobre a possibilidade de repetição do resultado do experimento americano, Viola avalia que é grande a chance de êxito, pois essa tecnologia é de “extrema confiabilidade”, porém, não para utilização em larga escala. “Parece-me que será adotada como terapia personalizada de última escolha, até pelo custo envolvido, em pacientes fora de possibilidade de tratamento com métodos mais simples”, opina.

Martin Bonamino, pesquisador do INCA e da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), concorda que a adoção em massa da imunoterapia é desafiadora, principalmente nos casos de câncer de mama. Isso porque o método exige a manipulação e a expansão

das células imunológicas, sendo necessário um laboratório dedicado por muitos dias.

No Brasil, Bonamino informa que há poucos experimentos semelhantes ao americano em andamento. Os que existem se concentram em melanoma e leucemia, doenças para as quais já se sabe ter maior chance de resultado positivo. “Há 10 anos, faço parte de um grupo pioneiro, parceria do INCA com a Fiocruz, para modificação de células de defesa, em experimentos laboratoriais, a fim de fazê-las reconhecer a leucemia. Em dois ou três anos, a ideia é aplicar, em pesquisas clínicas [com pacientes], a imunoterapia com receptores quiméricos de membrana (CARs)”, detalha Bonamino. Os CARs são linfócitos modificados geneticamente que se mostraram eficazes contra tumores sanguíneos.

Em relação aos perigos do uso de células imunológicas, Bonamino destaca dois: “Quando se implantam essas células no organismo e elas encontram os tumores, podem ser produzidos muitos mediadores inflamatórios. Outro grande risco são as células de defesa reconhecerem outros tipos de tecido, e não o tumor. Com isso, vão agredi-los, provocando efeitos como inflamação e febre”.

## INÍCIO NO SUS

Disponível no Brasil há pouco mais de cinco anos, na rede particular, ao custo de até R\$ 40 mil por mês, a imunoterapia começou a ser oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em setembro, a pacientes com melanoma e câncer de pulmão metastáticos. O pioneiro é o Hospital de Amor (HA), antigo Hospital de Câncer de Barretos, que firmou parceria com o governo de São Paulo e a companhia farmacêutica detentora da patente do pembrolizumabe, medicamento usado no tratamento.

Em entrevista ao jornal *O Globo*, Pedro De Marchi, coordenador do Departamento de Oncologia Clínica do HA, disse que uma série de critérios será usada para a escolha do paciente que receberá a imunoterapia, como estar bem clinicamente. Segundo Marchi, enquanto a quimioterapia para câncer de pulmão metastático resulta em sobrevivência média em torno de oito meses, com a imunoterapia, esse tempo sobe para 30 meses. E ainda há a possibilidade de parte dos pacientes se curarem.

Ainda de acordo com o oncologista, o objetivo é oferecer o tratamento para quem tem maior chance de resposta: “Embora não vá curar todos os pacientes, no mínimo, aumenta o tempo de vida”. ■

“Há 10 anos, faço parte de um grupo pioneiro, parceria do INCA com a Fiocruz, para modificação de células de defesa, em experimentos laboratoriais, a fim de fazê-las reconhecer a leucemia. Em dois ou três anos, a ideia é aplicar, em pesquisas clínicas [com pacientes], a imunoterapia com receptores quiméricos de membrana”

**MARTIN BONAMINO**, pesquisador do INCA e da Fiocruz