

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
Residência Médica em Urologia

Jorge Lucas de Sousa Torres Lima

**EFETIVIDADE DA TERAPIA ALVO MOLECULAR COMO
ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA CÂNCER DE BEXIGA
METASTÁTICO: REVISÃO DA LITERATURA**

São Paulo

2022

Jorge Lucas de Sousa Torres Lima

**EFETIVIDADE DA TERAPIA ALVO MOLECULAR COMO
ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA CÂNCER DE BEXIGA
METASTÁTICO: REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de Residência
Médica do Hospital do Servidor Público
Municipal, como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista –
Modalidade Residência Médica.

Área: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Octávio Henrique
Arcos Campos

**São Paulo
2022**

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

DATA ____/____/____

Assinatura do autor: _____

Lima, Jorge Lucas de Sousa Torres

Efetividade da terapia alvo molecular como abordagem terapêutica para câncer de bexiga metastático: revisão da literatura / Jorge Lucas de Sousa Torres Lima -- São Paulo, 2022.
28 f.

Orientador: Octávio Henrique Arcos Campos

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Urologia) - Hospital do Servidor Público Municipal

1. Câncer de Bexiga. 2. Terapia alvo molecular. 3. Estágio do câncer. I. Campos, Octávio Henrique Arcos, orient. II. Hospital do Servidor Público Municipal. III. Título.

Jorge Lucas de Sousa Torres Lima

**EFETIVIDADE DA TERAPIA ALVO MOLECULAR COMO
ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA CÂNCER DE BEXIGA
METASTÁTICO: REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Octávio Henrique Arcos Campos

São Paulo, de setembro de 2022.

Banca examinadora

Prof. Dr. Pierre Damião Gonçalves

Prof. Dr. Pedro Marcos Santinho Bueno de Souza

Prof. Dra. Maria Lucia Iwasaki

Conceito Final: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho inicialmente a DEUS, pois sem Ele nada é possível. Dedico-o, também, aos meus pais e familiares, pelo apoio prestado ao longo de todos esses anos.

Agradeço aos meus colegas residentes, aos meus chefes que dispuseram do seu tempo e experiência para meu aprendizado, e principalmente a todos os pacientes, que com suas patologias, permitiram o aprendizado diário para tratar de suas moléstias da melhor maneira possível.

RESUMO

Introdução: O câncer de bexiga é a neoplasia maligna mais comum do sistema urinário, é o décimo tipo de câncer de maior incidência no mundo, com aproximadamente 570 mil novos diagnósticos anualmente. Ocorre em uma proporção 4:1 entre homens e mulheres. **Objetivo:** Avaliar, por meio de uma revisão da literatura, a atuação da terapia alvo molecular sobre o câncer de bexiga metastático. **Método:** Revisão da literatura, apoiado em artigos nacionais e internacionais, com busca de artigos nas bases eletrônicas PubMed (internacional) e Scielo (nacional). **Resultados:** Foram selecionados 10 artigos para compor a amostra do presente estudo. **Discussão:** Terapias alvo moleculares vêm sendo desenvolvidas e demonstram excelentes taxas de resposta em pacientes previamente tratados, inclusive aqueles que receberam inibidores de checkpoint imunológico – ICI e pacientes com câncer de bexiga metastático. **Conclusão:** As terapias direcionadas atualmente em estudo para câncer de bexiga, especialmente em estágio avançado, demonstram eficácia em outros tumores sólidos. Há considerável heterogeneidade genética nos diferentes tipos de tumor, consequentemente, subgrupos específicos de pacientes podem ter um benefício maior com terapias direcionadas. Além disso, as células tumorais podem se adaptar a terapias direcionadas desenvolvendo resistência. A definição da terapia deve ocorrer após a análise das especificidades do paciente, bem como dos estágios do câncer de bexiga para que uma seleção mais adequada ocorra.

Palavras-chave: Câncer de bexiga. Terapia alvo molecular. Estágio do câncer.

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer is the most common malignant neoplasm of the urinary system, it is the tenth type of cancer with the highest incidence in the world, with approximately 570,000 new diagnoses annually. It occurs in a 4:1 ratio between men and women. **Objective:** To evaluate, through a literature review, the performance of molecular target therapy on metastatic bladder cancer. **Method:** Literature review, supported by national and international articles, searching for articles in PubMed (international) and Scielo (national) electronic databases. **Results:** 10 articles were selected to compose the sample of this study. **Discussion:** Molecular targeted therapies have been developed and demonstrate excellent response rates in previously treated patients, including those who received immune checkpoint inhibitors - ICI and patients with metastatic bladder cancer. **Conclusion:** Targeted therapies currently under study for bladder cancer, especially in advanced stages, demonstrate efficacy in other solid tumors. There is considerable genetic heterogeneity in the different tumor types, consequently, specific subgroups of patients may have a greater benefit from targeted therapies. In addition, tumor cells can adapt to targeted therapies by developing resistance. The definition of therapy must occur after analyzing the specifics of the patient, as well as the stages of bladder cancer, so that a more adequate selection can occur.

Keywords: Bladder cancer. Molecular targeted therapy. Cancer stage.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBMI	Câncer de bexiga músculo-invasivo;
EGRF	Receptores do fator de crescimento epidérmico;
TKI	Inibidores da tirosina quinase.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 OBJETIVOS	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 RESULTADOS	177
5 DISCUSSÃO	20
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	255
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é a neoplasia maligna mais comum do sistema urinário⁽¹⁾, é o décimo tipo de câncer de maior incidência no mundo, com aproximadamente 570 mil novos diagnósticos anualmente. Ocorre em uma proporção 4:1 entre homens e mulheres.⁽²⁾

No Brasil, de acordo com o INCA⁽³⁾, no triênio 2020-2022 são estimados 7.590 casos nos estados brasileiros para homens e 3.050 para mulheres, para cada ano do período. Desconsiderando-se os casos de tumores de pele não melanoma, o câncer de bexiga, entre homens, é o sexto mais comum na Região Sudeste (10,54/100 mil), o sétimo na Região Sul (9,50/100 mil), o décimo na Região Centro-Oeste (4,84/100 mil), e o décimo nas demais Regiões, Nordeste (3,45/100 mil) e Norte (1,81/100 mil). Entre mulheres se trata do décimo quarto mais comuns nas Regiões Sudeste (3,80/100 mil) e Centro-Oeste (2,30/100 mil) e o décimo mais comum nas Regiões Sul (3,31/100 mil), Nordeste (1,81/100 mil) e Norte (0,69/100 mil).

A cada ano ocorrem aproximadamente 213 mil mortes em decorrência do câncer de bexiga, causa elevados índices de morbidade e, associando-se mortalidade e morbidades, os custos da doença são extremamente elevados.⁽⁴⁾ Em torno de 4% dos novos diagnósticos de câncer de bexiga ocorrem em casos avançados ou metastáticos. Apesar dos avanços nas abordagens de tratamento, casos metastáticos são comumente incuráveis.⁽²⁾

O tabagismo é o fator de risco de maior incidência sobre o desenvolvimento de câncer de bexiga, entre 50% e 65% dos pacientes masculinos e 20% a 30% dos pacientes femininos diagnosticados são tabagistas. Além disso, o contato com substâncias carcinogênicas no ambiente de trabalho também eleva os riscos de desenvolvimento da condição. A atuação com produtos de tabaco e tinturaria tem a maior incidência de câncer de bexiga para os trabalhadores, enquanto a maior mortalidade encampa trabalhadores da área de metalurgia.^(4,5)

Atividades laborais na fabricação de corantes, borracha, alumínio, óleos ou fluidos industriais, escape de veículos a diesel, tintas, solventes, propelentes e aerossóis e produtos de tingimento capilar também elevam os

riscos de desenvolvimento de câncer de bexiga, o que indica que há uma ampla gama de trabalhadores em risco.⁽⁵⁾

O quadro clínico é variável, podendo se apresentar como hematúria macroscópica em sintomas iniciais, sintomas de armazenamento quando a doença se torna músculo-invasiva, até sintomas de doença avançada, como perda ponderal, astenia, dentre outros.

O método diagnóstico passa por exames de imagem, tais como tomografia computadorizada e ultrassonografia do aparelho urinário, assim como exames laboratoriais, como citologia oncótica urinária. Porém o método diagnóstico mais importante, e ao mesmo tempo terapêutico, é a cistoscopia com ressecção da lesão vesical, que irá guiar os próximos passos terapêuticos, bem como riscos de progressão e recorrência da doença.

A progressão do risco pode ser estimada por meio de uma avaliação de fatores como subtipo morfológico, grau, estágio, invasão vascular, recorrência, entre outros dados.⁽¹⁾

Os estágios do câncer de bexiga constam no Quadro 1, a seguir.

Quadro 1 – Estágios do câncer de bexiga

Estágio	Definições
Estágio 0	Células anormais são encontradas no tecido que reveste o interior da bexiga. O estágio 0a (também chamado de carcinoma papilar não invasivo) pode parecer crescimentos longos e finos crescendo no revestimento da bexiga. O estágio 0is (também chamado de carcinoma in situ) é um tumor plano no tecido que reveste o interior da bexiga.
Estágio 1	Nesse estágio o câncer se espalhou para a camada de tecido conjuntivo próximo ao revestimento interno da bexiga.
Estágio 2	Nesse estágio o câncer se espalhou para as camadas de tecido muscular da bexiga.

Estágio 3	<p>A - O câncer se espalhou da bexiga para (a) a camada de gordura ao redor da bexiga e pode ter se espalhado para a próstata e/ou vesículas seminais em homens ou útero e/ou vagina em mulheres, e o câncer não se espalhou para os linfonodos; ou (b) um linfonodo na pelve que não esteja próximo às artérias ilíacas comuns.</p> <p>B - o câncer se espalhou da bexiga para mais de um linfonodo na pelve que não está próximo às artérias ilíacas comuns ou para pelo menos um linfonodo próximo às artérias ilíacas comuns.</p>
Estágio 4	<p>A - O câncer se espalhou da bexiga para (a) a parede do abdome ou da pelve; ou (b) linfonodos acima das artérias ilíacas comuns.</p> <p>B - O câncer se espalhou para (c) outras partes do corpo, como pulmão, fígado ou osso.</p>

Fonte: Adaptado de PDQ (2022).⁽⁶⁾

Como fatores que afetam o prognóstico, destaca-se:

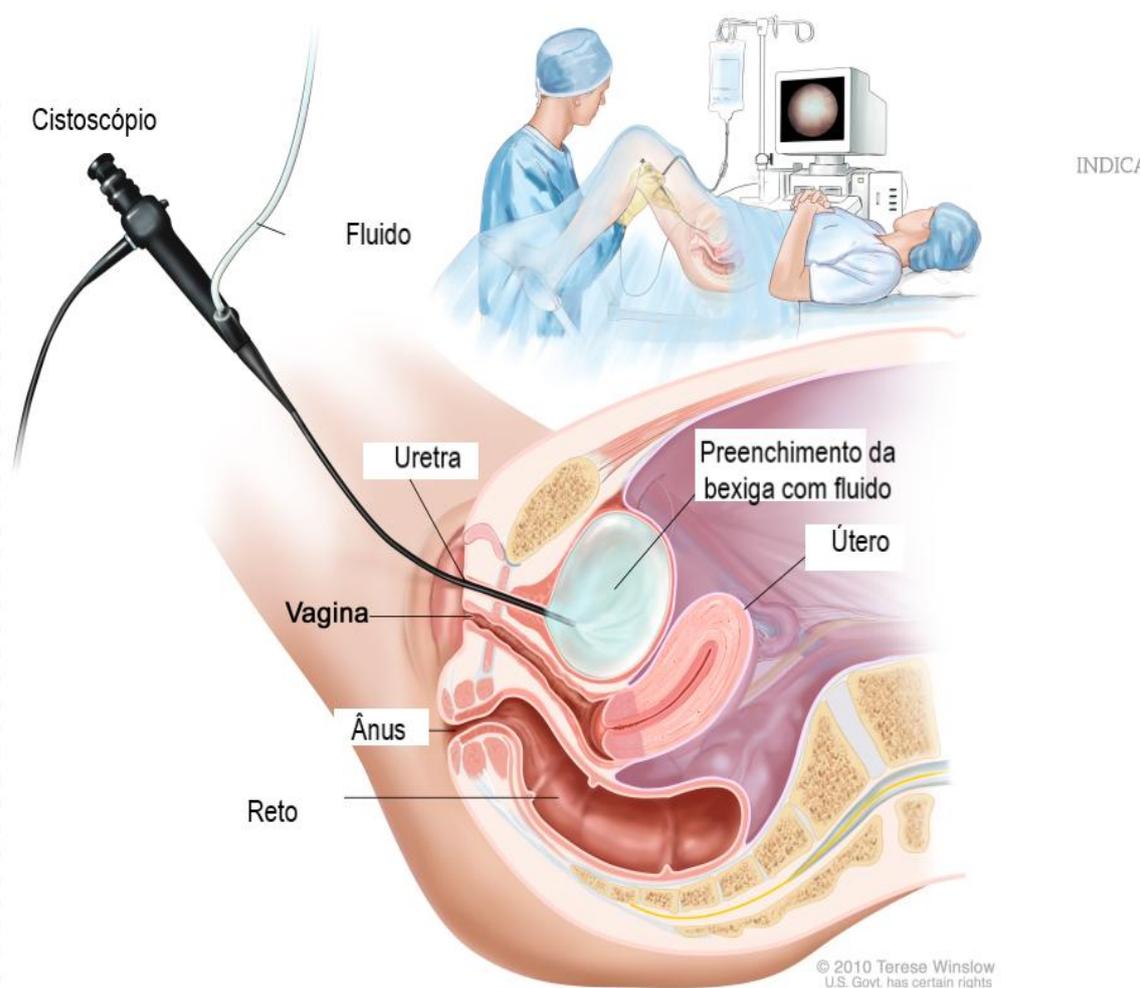
O estágio do câncer (superficial ou invasivo, e se doença local ou metastática). O câncer de bexiga nos estágios iniciais muitas vezes pode ser curado. O tipo de células cancerígenas da bexiga e como elas se parecem ao microscópio. Se há carcinoma in situ em outras partes da bexiga. A idade e a saúde geral do paciente. Em caso de câncer superficial, o prognóstico também depende do seguinte: Número de tumores, seu tamanho, recidiva após tratamento. As opções de tratamento dependem do estágio do câncer de bexiga⁽⁶⁾, e podem ser apenas seguimento com cistoscopias seriadas, necessidade de novas ressecções com instilação de BCG intravesical, cirurgias mais agressivas como cistectomia e suas derivações urinárias, quimioterapia e radioterapia, ou até mesmo tratamentos paliativos.

O manejo do câncer de bexiga é amplamente desafiador, já que mais de 50% dos casos ocorre em pacientes idosos, grupo que tende a apresentar outras comorbidades e possíveis prejuízos ao seu estado funcional. Estima-se que 70% dos casos apresentam tumores superficiais (não invasivos), 10%

apresentam metástase e 20% são diagnosticados com câncer de bexiga músculo-invasivo (CBMI). Entre 50% e 70% dos pacientes com tumores superficiais apresentam recorrência e de 10% a 20% irão progredir para câncer de bexiga músculo-invasivo.⁽⁷⁾

O diagnóstico baseia-se na citologia urinária e a cistoscopia como abordagens de primeira linha, apesar de haver outras alternativas.⁽⁸⁾

Figura 1: Cistoscopia



Fonte: Adaptado de PDQ (2022).⁽⁶⁾

Um cistoscópio (instrumento fino semelhante a um tubo com uma luz e uma lente para visualização) é inserido através da uretra até a bexiga. O fluido é usado para encher a bexiga. O médico observa uma imagem da parede interna da bexiga em um monitor de computador.

Regimes de quimioterapia contendo cisplatina são considerados padrão de tratamento para câncer de bexiga metastático, todavia, a taxa de sobrevivência em 5 anos de indivíduos tratados com cisplatina associada a gencitabina e metotrexato/vinblastina/doxorubicina/cisplatina é baixa. A quimioterapia apresenta alta toxicidade e causa eventos adversos de grau ≥ 3 em até 82% dos casos, entre 3% e 4% das mortes estão relacionadas ao tratamento. Como muitos pacientes idosos apresentam fatores de risco e

fragilidade, o número de casos inelegíveis para o a quimioterapia com platina é considerável.⁽⁵⁾

Diante dessa realidade, novas modalidades de manejo vêm sendo desenvolvidas, destacando-se a terapia alvo molecular como cerne do presente estudo.

2 OBJETIVOS

Avaliar, por meio de uma revisão da literatura, a atuação da terapia alvo molecular sobre o câncer de bexiga metastático.

3 METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido a partir de uma revisão da literatura, apoiado em artigos nacionais e internacionais, com busca de artigos nas bases eletrônicas:

PubMed (internacional);

Scielo (nacional);

Os filtros selecionados foram:

Artigos disponíveis na íntegra;

De acesso livre (gratuitos);

Modelos de estudos: qualquer metodologia de levantamento de dados (revisão, triagens clínicas, etc.);

Estudos apoiados em resultados com pacientes humanos;

Estudos apoiados em pacientes adultos;

Dados publicados em português ou inglês;

Data de publicação: desde 20 de agosto de 2020 até 20 de agosto de 2022.

Para a pesquisa é necessário aplicar termos de busca. Os termos de busca selecionados foram:

(terapia molecular alvo) OU (terapia alvo molecular) E (câncer de bexiga).

((targeted molecular therapy) OR (molecular targeted therapy)) AND (bladder cancer).

Após a aplicação dos filtros supracitados, foram levantados 30 artigos internacionais (PubMed) e nenhum artigo nacional (Scielo).

4 RESULTADOS

Para a seleção dos artigos, procedeu-se inicialmente da leitura dos resumos encontrados para, então, verificar se estavam de acordo com os objetivos e questionamentos do presente estudo.

Quadro 1: Seleção de artigos para o desenvolvimento do estudo conforme critérios de busca

ETAPA	RESULTADOS
Etapa 1 – Primeira busca de artigos na base eletrônica PubMed.	30 artigos
Filtros:	
Artigos disponíveis na íntegra;	
De acesso livre (gratuitos);	
Modelos de estudos: qualquer metodologia de levantamento de dados (revisão, triagens clínicas, etc.);	
Estudos apoiados em resultados com pacientes humanos;	
Estudos apoiados em pacientes adultos;	
Dados publicados em português ou inglês;	
Data de publicação: desde 20 de agosto de 2020 até 20 de agosto de 2022.	
(terapia molecular alvo) OU (terapia alvo molecular) E (câncer de bexiga).	
((targeted molecular therapy) OR (molecular targeted therapy)) AND (bladder cancer).	

ETAPA	RESULTADOS
Etapa 1 – Primeira busca de artigos na base eletrônica Scielo.	0 artigos
<p>Filtros:</p> <p>Artigos disponíveis na íntegra;</p> <p>De acesso livre (gratuitos);</p> <p>Modelos de estudos: qualquer metodologia de levantamento de dados (revisão, triagens clínicas, etc.);</p> <p>Estudos apoiados em resultados com pacientes humanos;</p> <p>Estudos apoiados em pacientes adultos;</p> <p>Dados publicados em português ou inglês;</p> <p>Data de publicação: desde 20 de agosto de 2020 até 20 de agosto de 2022.</p> <p>(terapia molecular alvo) OU (terapia alvo molecular) E (câncer de bexiga).</p>	
<p>((targeted molecular therapy) OR (molecular targeted therapy)) AND (bladder cancer).</p>	
<p>Avaliação para identificação e exclusão de artigos repetidos</p>	1
<p>Impressão dos resumos dos artigos gerados nas bases eletrônicas de dados com seleção de artigos</p>	26

ETAPA	RESULTADOS
Impressão e leitura da versão integral (não apenas resumos) dos artigos considerados elegíveis	22
Exclusão de artigos com similaridades e que, assim, não traziam novos dados	18
Seleção de acordo com a relevância dos resultados para a construção do presente estudo	15
Total geral selecionado ao final dos procedimentos de busca e seleção para uso no presente estudo	10

Fonte: Do autor (2022).

Após a aplicação de todos os procedimentos supracitados foram selecionados 10 artigos para compor a amostra do presente estudo.

5 DISCUSSÃO

Terapias alvo moleculares vêm sendo desenvolvidas e demonstram excelentes taxas de resposta em pacientes previamente tratados, inclusive aqueles que receberam inibidores de checkpoint imunológico – ICI e pacientes com câncer de bexiga metastático. Os conjugados de anticorpo-droga (ACDs) enfortumabe vedotin (EV) e sacituzumabe govitecan (SG) são capazes de fornecer taxas de resposta objetiva de 44% e 31% em pacientes com células tumorais de bexiga que expressam Nectina-4 e Trop -2, respectivamente. A molécula Erdafitinibe foi recentemente aprovada para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga avançado ou metastático com alterações genéticas nos receptores do fator de crescimento de fibroblastos que foram previamente tratados com quimioterapia contendo platina, com taxa de resposta objetiva em 40% dos pacientes, além de serem bem tolerados.⁽⁷⁾

Em casos de doença avançada ou metastática, o tratamento de primeira linha com quimioterapia à base de cisplatina é o mais utilizado e apresenta uma sobrevida global média de 15 meses. No caso de pacientes não elegíveis para quimioterapia com cisplatina, os resultados são mais baixos, em torno de 9 meses. Com os recentes avanços nas opções de manejo foram desenvolvidos inibidores da proteína de morte celular programada 1/ligante de morte celular programada 1 (PD1/L1), especialmente para casos de doença metastática em pacientes pós-platina ou inelegíveis para cisplatina/platina. Ainda que tais avanços tenham ocorrido, a taxa de resposta objetiva com inibidores de PD1/L1 é de 21% a 27% e a sobrevida varia de 8 a 11 meses.⁽²⁾

Os inibidores de PD1/L1 são usados como terapia de manutenção após terapia à base de platina em pacientes com doença responsiva ou estável. Conjugados anticorpo-droga (ADCs), enfortumabe vedotina (EV) e sacituzumabe govitecano (SG) foram desenvolvidos como associações efetivas às abordagens terapêuticas atuais. Ainda assim a doença metastática tende a ser incurável. As tecnologias genômicas são empregadas com bons resultados e outras vias potencialmente direcionáveis estão sendo apresentadas. Erdafitinibe atua diretamente sobre a família de receptores de

tirosina quinase do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR). É efetiva no tratamento de carcinoma urotelial avançado após quimioterapia à base de platina e com mutações ativadoras ou fusões em *FGFR2* ou *FGFR3*. Outras alterações genéticas potencialmente direcionadas envolvendo uma variedade de funções celulares têm sido implicadas no câncer de bexiga, incluindo os receptores ErbB, a via PI3K/Akt/mTOR, a via de sinalização RAS-MAPK, remodelação da cromatina, ciclo celular regulação e reparo de danos ao DNA.⁽²⁾

Boa parte dos inibidores de FGFR atua por uma ligação próxima ao local de ligação da adenina do receptor tirosina quinase. Os inibidores de tirosina quinase FGFR de primeira geração foram avaliados como monoterapia ou em combinação com quimioterapia à base de cisplatina ou inibição de PD1, tais como dovitinibe, nintedanibe e lenvatinibe, sendo que nintedanib não apresentou melhorias na resposta patológica. O lenvatinibe é promissor quando combinado com pembrolizumabe como terapia de primeira linha.⁽²⁾

Erdafitinibe, inibidor seletivo de FGFR1-4 de segunda geração demonstrou que em pacientes sem hiperfosfatemia $\geq 5,5$ nmol/L, no período médio de 2 semanas a dose aumentada para 9 mg uma vez ao dia sem toxicidades proibitivas. A taxa de resposta objetiva ocorreu em 40% dos pacientes, com mediana de sobrevida livre de progressão de 5,5 meses e a de sobrevida global de 11,3 meses após acompanhamento mediano de 24 meses.⁽²⁾

O rogaratinibe foi alvo de testes, porém, apresentou resultados insatisfatórios e toxicidade elevada. O infigratinibe demonstrou efetividade como neoadjuvante para pacientes inelegíveis para cisplatina com alterações genômicas ativadoras de FGFR3. Pemigatinibe tem boas respostas em casos de metástase, com taxa de resposta global de 25%. O lapatinibe não apresentou melhorias nos resultados dos pacientes.⁽²⁾

As terapias alvo moleculares são relativamente recentes e apesar de alguns estudos indicarem bons resultados, mais dados são necessários, já que ainda existem dúvidas sobre sua real efetividade e sobre a possível toxicidade para alguns grupos de pacientes. Além disso, é preciso encontrar mais dados

sobre sua validade como terapias exclusivas ou terapias associadas a outras, como a quimioterapia.⁽⁹⁾

Conforme novas gerações dessas terapias surgem, os resultados vêm demonstrando uma melhora interessante, já que em estudos com as primeiras gerações os dados foram heterogêneos e, em algumas situações, resultados absolutamente insatisfatórios foram encontrados, de modo que tais terapias não podem ser vistas como uma alternativa de escolha.^(9,10)

Até recentemente, aproximadamente nos anos 2000, as terapias para o câncer de bexiga eram limitadas, muitas com pouca efetividade e capazes de gerar um pequeno tempo de sobrevida, com elevadas taxas de recidiva, metástase e óbitos. Os alvos moleculares auxiliam no desenvolvimento de novas terapias. Sacituzumabe govitecan tem como alvo o Trop-2, altamente expresso em vários tumores e fornece um potente inibidor da topoisomerase I conhecido como SN-38. Ocorreram casos de neutropenia (38%), anemia (11%), hipofosfatemia (11%), diarreia (9%), fadiga (9%) e neutropenia febril (7%). O DS-8201a tem como alvo Her-2, encontra-se em fase 1 de testes em vários tumores sólidos.⁽¹¹⁾

Dados apontam que o câncer de bexiga envolve um grupo de doenças molecularmente heterogêneas que apresentam diferentes cursos clínicos e possuem diferentes respostas terapêuticas. Em função da associação entre os subtipos moleculares e características clínico-patológicas, novas estratégias terapêuticas específicas vem sendo estudadas e sugeridas. A melhor compreensão da patologia molecular do câncer de bexiga permitiu a identificação de subtipos moleculares específicos. Esse conhecimento auxilia no direcionamento de abordagens alvo moleculares.⁽¹²⁾

Marcadores moleculares têm potencial de uso na previsão de sensibilidade do paciente à quimioterapia neoadjuvante de câncer de bexiga, incluindo ERBB2, Ki-67, BRAC1, MDR1, ERCC1, GDPD3, SPRED1, entre outros. O desenvolvimento de agentes quimioterápicos neoadjuvantes e a preservação podem ser considerados para pacientes com câncer de bexiga sensíveis à quimioterapia neoadjuvante. A identificação de biomarcadores moleculares preditivos de resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante é

essencial para a prática da medicina precisa em pacientes com câncer de bexiga e metástase.⁽¹³⁾

Os marcadores moleculares são capazes de indicar de forma clara as características genéticas e fenotípicas, auxiliando diretamente no diagnóstico histopatológico, que pode variar de acordo com o observador. O estadiamento molecular pode fornecer uma previsão mais precisa do resultado do paciente, melhorando o desenho das terapias, adaptando o tratamento aos subtipos genéticos de câncer que apresentam respostas diferentes a vários tratamentos.⁽¹⁴⁾

A terapia direcionada ou alvo vem crescendo em estudos e em aplicação nos últimos anos, trazendo excelentes resultados no caso de câncer de bexiga, uma condição amplamente responsável por óbitos entre os pacientes. Inibidores da tirosina quinase (TKI) EGFR (receptores do fator de crescimento epidérmico) atuam na ligação com o domínio da tirosina quinase no receptor do fator de crescimento epidérmico e prejudicam a função EGFR da célula cancerosa para curar o câncer. Há alto risco de resistência a medicamentos para TKI, especialmente EGFR-TKI de primeira geração (Erlotinibe, Gefitinibe) quando a combinação com o alvo é reversível. O EGFR-TKI de segunda geração (Afatinib, Dacomitinib) melhorou a estrutura molecular para diminuir o risco de resistência aos medicamentos. Além de se ligar reversivelmente ao sítio de ligação do ATP no EGFR, ele também pode ser alquilado ou ligado covalentemente com resíduos de aminoácidos específicos do EGFR, que é uma ligação irreversível. A nova geração de EGFR TKIs, como o Osimertinib, visa ainda vários novos mutantes que são encontrados em casos de resistência a drogas para melhorar a sobrevida global.⁽¹⁵⁾

A terapia direcionada vem recebendo ampla atenção de pesquisadores em busca de seu maior desenvolvimento. Os sistemas de entrega de drogas direcionadas apresentam vantagens significativas no tratamento do câncer de bexiga, facilitando a entrega seletiva de quimioterapia aos tecidos. No entanto, a realização da entrega terapêutica de drogas especificamente para células ou tecidos tumorais através da membrana e subsequente liberação da droga em tumores alvo sem danos às células normais continua sendo um desafio significativo. Os pesquisadores tentam resolver o problema usando

nanopartículas como veículos de entrega e vários estudos desenvolveram nanotecnologia com múltiplos recursos e funções para realizar a entrega e liberação de drogas eficientes.⁽¹⁶⁾

A nanotecnologia lida principalmente com materiais entre 1 e 200 nm de tamanho. No campo da medicina, a nanotecnologia tem sido aplicada com sucesso para diagnosticar e tratar doenças usando as propriedades e características físicas dos nanomateriais em nível molecular. Os nanomateriais têm as características de grande área de superfície específica, forte capacidade de adsorção, alta biodisponibilidade, características de direcionamento precisas e taxa de liberação controlada de medicamentos. A nanotecnologia permite projetar e desenvolver efetivamente veículos direcionados, fornecendo sistemas de entrega de medicamentos que transportam medicamentos terapêuticos para células cancerígenas através de barreiras biológicas. Em relação à terapia medicamentosa convencional, os nano-fármacos têm uma maior razão entre área de superfície e volume. Simultaneamente, com os avanços nas propriedades ópticas, magnéticas, eletrônicas e biológicas ajustáveis, os nanomateriais podem ser desenvolvidos com diferentes tamanhos, formas, composições químicas e características químicas de superfície.⁽¹⁶⁾

As nanopartículas usadas como carreadores de drogas quimioterápicas são partículas de tamanho submicrônico (3-200 nm), dispositivos ou sistemas gerados usando diferentes materiais, incluindo polímeros, como micelas, dendrímeros, lipossomas, nanopartículas virais e até compostos organometálicos. A superfície do nanomaterial é geralmente revestida com uma variedade de polímeros ou moléculas específicas de bioreconhecimento para melhorar a biocompatibilidade e o direcionamento. Para sistemas de terapia câncer de bexiga, as nanopartículas são divididas em dois tipos: terapia direcionada não específica e específica.⁽¹⁶⁾

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os avanços tecnológicos e alcance de uma melhor compreensão da biologia tumoral e dos padrões moleculares do câncer de bexiga, ensaios clínicos de diversas terapias direcionadas vêm sendo conduzidos, incluindo agentes direcionados à angiogênese, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e agentes imunomoduladores.

As terapias direcionadas atualmente em estudo para câncer de bexiga, especialmente em estágio avançado, demonstram eficácia em outros tumores sólidos. Há considerável heterogeneidade genética nos diferentes tipos de tumor, conseqüentemente, subgrupos específicos de pacientes podem ter um benefício maior com terapias direcionadas. Além disso, as células tumorais podem se adaptar a terapias direcionadas desenvolvendo resistência.

A definição da terapia deve ocorrer após a análise das especificidades do paciente, bem como dos estágios do câncer de bexiga para que uma seleção mais adequada ocorra.

REFERÊNCIAS

- ¹ Šoipi Š, Vučić M, Spajić B, Krušlin B, Tomić M, Ulamec M. Review of the bladder cancer molecular classification: a new era – new taxonomy. *Acta Clin Croat.* 2022 Feb;60(3):519-524. doi: 10.20471/acc.2021.60.03.23. PMID: 35282497; PMCID: PMC8907963.
- ² Thomas J, Sonpavde G. Molecularly Targeted Therapy towards Genetic Alterations in Advanced Bladder Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Apr 1;14(7):1795. doi: 10.3390/cancers14071795. PMID: 35406567; PMCID: PMC8997162.
- ³ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2019. 120p.
- ⁴ Ciocan C, Godono A, Franco N, La Vecchia C, Negri E, Boffetta P, Pira E. Mortality from bladder cancer in dyestuff workers exposed to aromatic amines: A 73-year follow-up. *Med Lav.* 2022 Apr 26;113(2):e2022017. doi: 10.23749/mdl.v113i2.12893. PMID: 35481579; PMCID: PMC9073764.
- ⁵ Caballero JM, Pérez-Márquez M, Gili JM, Pereira JC, Gomáriz A, Castillo C, Martín-Baranera M. Environmental Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain. *J Environ Public Health.* 2022 Jul 7;2022:1051046. doi: 10.1155/2022/1051046. PMID: 35844948; PMCID: PMC9282998.
- ⁶ PDQ Adult Treatment Editorial Board. Bladder Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); March 25, 2022.
- ⁷ Bednova O, Leyton JV. Targeted Molecular Therapeutics for Bladder Cancer- A New Option beyond the Mixed Fortunes of Immune Checkpoint Inhibitors? *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 1;21(19):7268. doi: 10.3390/ijms21197268. PMID: 33019653; PMCID: PMC7582582.
- ⁸ Hu X, Li G, Wu S. Advances in Diagnosis and Therapy for Bladder Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 29;14(13):3181. doi: 10.3390/cancers14133181. PMID: 35804953; PMCID: PMC9265007.
- ⁹ Alifrangis C, McGovern U, Freeman A, Powles T, Linch M. Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2019 Aug;16(8):465-483. doi: 10.1038/s41585-019-0208-0. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31289379.
- ¹⁰ Cumberbatch K, He T, Thorogood Z, Gartrell BA. Emerging drugs for urothelial (bladder) cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2017 Jun;22(2):149-164. doi: 10.1080/14728214.2017.1336536. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28556678.

-
- ¹¹ Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Sep;70(5):404-423. doi: 10.3322/caac.21631. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767764.
- ¹² Inamura K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology. *Cancers (Basel).* 2018 Apr 1;10(4):100. doi: 10.3390/cancers10040100. PMID: 29614760; PMCID: PMC5923355.
- ¹³ Su H, Jiang H, Tao T, Kang X, Zhang X, Kang D, Li S, Li C, Wang H, Yang Z, Zhang J, Li C. Hope and challenge: Precision medicine in bladder cancer. *Cancer Med.* 2019 Apr;8(4):1806-1816. doi: 10.1002/cam4.1979. Epub 2019 Mar 24. PMID: 30907072; PMCID: PMC6488142.
- ¹⁴ Kang HW, Kim WJ, Yun SJ. The therapeutic and prognostic implications of molecular biomarkers in urothelial carcinoma. *Transl Cancer Res.* 2020 Oct;9(10):6609-6623. doi: 10.21037/tcr-20-1243. PMID: 35117271; PMCID: PMC8798786.
- ¹⁵ Chen D, Ye Y, Guo S, Yao K. Progress in the Research and Targeted Therapy of ErbB/HER Receptors in Urothelial Bladder Cancer. *Front Mol Biosci.* 2021 Dec 23;8:800945. doi: 10.3389/fmolb.2021.800945. PMID: 35004854; PMCID: PMC8735837.
- ¹⁶ Tang C, Liu H, Fan Y, He J, Li F, Wang J, Hou Y. Functional Nanomedicines for Targeted Therapy of Bladder Cancer. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 16;12:778973. doi: 10.3389/fphar.2021.778973. PMID: 34867408; PMCID: PMC8635105.