
A INFLUÊNCIA DA RADIOTERAPIA E DA QUIMIOTERAPIA NA INTERAÇÃO ENTRE O SISTEMA IMUNE E OS CÂNCERES

Nathália Moisés Neves¹ | Eliane Cardozo Silva² | Giovanna Benichel Bilancieri³ | Eliazar da Silva Santos Júnior⁴ | João Carlos Zamae Rodrigues⁵

RESUMO

Os cânceres são um grupo de doenças caracterizadas pela proliferação celular desordenada. Os tratamentos indicados variam de acordo com a classificação das neoplasias e incluem a quimioterapia e a radioterapia. A morte celular decorrente dessas terapias resulta em inflamação que pode colaborar ou se opor ao desenvolvimento tumoral. Neste artigo expomos essas interações e de quais fatores depende cada um desses dois desfechos.

PALAVRAS-CHAVE

Câncer. Immunovigilância. Quimioterapia. Radioterapia.

ABSTRACT

Cancers are a group of diseases characterized by disordered cell proliferation. The treatments indicated vary according to the classification of neoplasms and include chemotherapy and radiotherapy. Cell death resulting from these therapies results in inflammation that may contribute to or oppose tumor development. In this article we expose these interactions and what factors each of these two outcomes depends on.

KEYWORDS

Cancer. Immunovigilance. Chemotherapy. Radiotherapy.

INTRODUÇÃO

Os cânceres são um grupo de doenças causadas pela soma de fatores externos e genéticos, caracterizadas pela proliferação celular desordenada. Cerca de 10% dos cânceres possuem as alterações genéticas como fator determinante de seu surgimento, e 90% estão associadas ao estilo de vida e ao ambiente no qual o indivíduo está inserido, sendo o processo inflamatório uma variável comum a todos [1]. Os tratamentos indicados variam de acordo com a classificação clínica e patológica da neoplasia e incluem a cirurgia, a quimioterapia (QT), a radioterapia (RT), a imunoterapia, entre outros [2].

Pacientes com tumores sólidos únicos, metástases e/ou com queixa de dor devido à compressão de outras estruturas pela massa tumoral têm a RT como uma das modalidades terapêuticas indicadas, sendo o tratamento de primeira linha em 60% do total de pacientes recém diagnosticados; e sua finalidade é a destruição das células tumorais pela emissão de radiação ionizante sobre o tumor [3].

A radiosensibilidade de uma célula, órgão e tecido, é definida segundo o postulado pela Lei de Bergonié-Tribondeau (1906), o qual afirma que ela aumenta conforme a capacidade proliferativa

e diminui de acordo com o grau de diferenciação celular. Células tumorais, portanto, são mais sensíveis aos efeitos da radiação do que as células normais. Entretanto, os precursores das células sanguíneas também estão constantemente se proliferando e possuem um baixo grau de diferenciação, portanto são também consideravelmente sensíveis à radiação [4, 5].

A morte celular decorrente tanto da QT quanto da RT resulta em inflamação aguda e leva à estimulação da imunidade anti-tumoral [6]. Entretanto, essas mesmas modalidades terapêuticas também podem levar ao desenvolvimento de neoplasias, já que o processo inflamatório pode assumir um caráter crônico - presente em aproximadamente 20% de todas as neoplasias [6, 7].

Esse processo de interação entre o sistema imune e a neoplasia é composto por três fases: eliminação, equilíbrio e escape tumoral [8].

METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste estudo foi a pesquisa bibliográfica, pois a mesma oferece meios que auxiliam na definição e resolução dos problemas já conhecidos, como também permite explorar novas áreas onde os mesmos ainda não se cristalizaram suficientemente. Para tanto, foi utilizado o buscador acadêmico Google Scholar, pareando as palavras "radioterapia", "quimioterapia", "imunologia" e "câncer" num total de 6 combinações. O Período de busca foi restringido para os artigos publicados entre 2005 e 2020.

DESENVOLVIMENTO

Interação entre o sistema imune e a neoplasia

Sabe-se que os cânceres podem apresentar maior incidência quando há concomitante ao desenvolvimento tumoral, a redução da competência imunológica e da imunovigilância, sendo ambas relativas à capacidade do sistema imune de inibir o surgimento ou a progressão das neoplasias [9].

Em decorrência da transformação das células normais em neoplásicas, o sistema imune reconhece as alterações que essas células sofrem, expressas nos seus marcadores de superfície, e passa a combatê-las, opondo-se ao desenvolvimento tumoral [6, 7].

O sistema imune adaptativo é o responsável primário por prevenir e inibir o desenvolvimento tumoral por meio da ação dos linfócitos TCD4+ e TCD8+, e das moléculas efetoras como o interferon-gama (IFN- γ) e a interleucina 12 (IL-12) [6].

Entretanto, há variantes das células neoplásicas que sobrevivem à interação com o sistema imunológico, e estabelecem uma relação de equilíbrio com o mesmo. Os longos períodos de latência

decorrentes desse equilíbrio dependem da existência de células tumorais pobremente imunogênicas. Essas células tumorais latentes se proliferarão de forma lenta e o tamanho dessa população celular será mantido constante pela ação dos linfócitos T CD8+ [10].

Após o equilíbrio, a interação entre a neoplasia e o sistema imunológico pode ter dois desfechos: o sistema imune pode entrar em estado de exaustão, perdendo a habilidade de eliminar as células neoplásicas, o que significa que elas poderão se proliferar livremente [11, 12]; ou as células neoplásicas podem adquirir mutações adicionais, apresentar um fenótipo diferente e pobremente imunogênico, tornando-se imunoevasivas e mais resistentes à destruição, ganhando a capacidade de metastatizar [13].

Imunossupressão por Radioterapia e Quimioterapia

O estado imunológico tem papel importante na susceptibilidade do organismo ao desenvolvimento de tumores induzidos por agentes carcinogênicos como as RT e QT [13]. Estudos apontam que a imunodeficiência inata ou adaptativa leva à diminuição da contagem dos linfócitos T CD4+, T CD8+ e a produção de IFN- γ . Essas alterações aumentam a propensão de reaparecimento do tumor após o tratamento com agentes carcinogênicos [14].

A RT também pode levar à imunossupressão, pois os linfócitos são células que apresentam grande vulnerabilidade à radiação, que resulta na indução da apoptose dos linfócitos T e B maduros e danos às células sanguíneas precursoras localizada na medula óssea [15]. Uma redução da contagem dos linfócitos T CD4+ e CD8+ em pacientes submetidos à RT geralmente está associada a um pior prognóstico, devido ao sinergismo entre os linfócitos presente na massa tumoral e a resposta imune durante o tratamento [16].

Por outro lado, a contagem de algumas células também pode aumentar no paciente oncológico tratado com RT. Por exemplo, o aumento no número de linfócitos T regulatórios (Treg) no microambiente tumoral é atribuído à alta radiorresistência inata dessas células e à indução da secreção de TGF- β (fator de transformação de crescimento beta), que age na inibição dos efeitos sistêmicos ativadores da resposta imune à RT [17]. Estudos mostraram que um microambiente tumoral com grande número de células Treg pode promover declínio ou supressão da resposta imune anti-tumoral [18].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia são indutoras do processo inflamatório, que pode tanto agir para a eliminação das células neoplásicas, quanto para a progressão da neoplasia. Essa dicotomia é influenciada pelo estado imunológico do paciente e também pelo comportamento da própria neoplasia. Avaliar a contagem de células no sangue e a composição do microambiente tumoral

pode auxiliar no entendimento da interação entre sistema imune e neoplasia e indicar quais são as diretrizes mais apropriadas a cada paciente.

REFERÊNCIAS

- 1 AGGARWAL, B. B.; VIJAYALEKSHMI, R. V.; SUNG, B. Targeting Inflammatory Pathways for Prevention and Therapy of Cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 2, p. 425–430, 15 jan. 2009.
- 2 HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.
- 3 JAROSZ-BIEJ, M. et al. Tumor Microenvironment as A “Game Changer” in Cancer Radiotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 13, 29 jun. 2019.
- 4 FORMENTI, S. C.; DEMARIA, S. Systemic effects of local radiotherapy. **The Lancet. Oncology**, v. 10, n. 7, p. 718–726, jul. 2009.
- 5 JEREMIC, B. (ED.). **Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer**. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2005.
- 6 GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883–899, 19 mar. 2010.
- 7 GRIVENNIKOV, S. I.; KARIN, M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70 Suppl 1, p. i104-108, mar. 2011.
- 8 DENKERT, C. et al. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 1, p. 105–113, 16 nov. 2009.
- 9 SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2015. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 65, n. 1, p. 5–29, fev. 2015.
- 10 BAXEVANIS, C. N.; PEREZ, S. A. Cancer Dormancy: A Regulatory Role for Endogenous Immunity in Establishing and Maintaining the Tumor Dormant State. **Vaccines**, v. 3, n. 3, p. 597–619, 30 jul. 2015.
- 11 PAUKEN, K. E.; WHERRY, E. J. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. **Trends in Immunology**, v. 36, n. 4, p. 265–276, abr. 2015.
- 12 BRENNECKE, P. et al. Inflammatory and Innate Immune Cells in Cancer Microenvironment and Progression. In: REZAEI, N. (Ed.). **Cancer Immunology: A Translational Medicine Context**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015. p. 9–28.
- 13 SCHREIBER, R. D.; OLD, L. J.; SMYTH, M. J. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity’s Roles in Cancer Suppression and Promotion. **Science**, v. 331, n. 6024, p. 1565–1570, 25 mar. 2011.

- 14 SHANKARAN, V. et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. **Nature**, v. 410, n. 6832, p. 1107–1111, 26 abr. 2001.
- 15 HIRAOKA, K. et al. Concurrent infiltration by CD8⁺ T cells and CD4⁺ T cells is a favourable prognostic factor in non-small-cell lung carcinoma. **British Journal of Cancer**, v. 94, n. 2, p. 275–280, 30 jan. 2006.
- 16 HALD, S. M. et al. CD4/CD8 co-expression shows independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. **Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)**, v. 80, n. 2, p. 209–215, maio 2013.
- 17 SOUKUP, K.; WANG, X. Radiation meets immunotherapy – a perfect match in the era of combination therapy? **International Journal of Radiation Biology**, 2015.
- 18 CAO, X. Regulatory T cells and immune tolerance to tumors. **Immunologic Research**, v. 46, n. 1–3, p. 79–93, mar. 2010.
- 19 DERER, A. et al. Radio-Immunotherapy-Induced Immunogenic Cancer Cells as Basis for Induction of Systemic Anti-Tumor Immune Responses - Pre-Clinical Evidence and Ongoing Clinical Applications. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 505, 2015.

Recebido em: 30 de Outubro de 2020

Aceito em: 12 de Dezembro de 2020

¹ Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal Paulista (UNIFESP)

² Graduanda do curso de medicina da Universidade Nove de Julho (Uninove).

³ Graduanda do curso de medicina da Universidade Nove de Julho (Uninove).

⁴ Graduando do curso de medicina da Universidade Nove de Julho (Uninove).

⁵ Coordenador e docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Vale do Salgado (Univs). Doutorando em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, integrante simultâneo do Grupo de Pesquisa em Carcinogênese Viral e Biologia dos Cânceres (VIRICAN), e Laboratório de Imunomodulação por Produtos Naturais (LIPNA); objetivando a comunicação entre as áreas da carcinogênese e dos produtos naturais como possíveis agentes terapêuticos. Possui residência e mestrado em Patologia Animal pela FMVZ-UNESP de Botucatu, e Especialização em Oncologia Veterinária pelo Instituto Bioethicus.

E-mail: joazamae@univs.edu.br