

**ASPECTOS IMUNOLÓGICOS RELACIONADOS AO CÂNCER DE PRÓSTATA:
REVISÃO DE ESCOPO**

Julia Castro Rodrigues

Universidade Federal do Amazonas

julia.rodrigues@ufam.edu.br

Ariane Belota Brasil

Universidade Federal do Amazonas

abelotabrasil@gmail.com

Celsa da Silva Moura de Souza

Universidade Federal do Amazonas

celsamsouza@ufam.edu.br

RESUMO

O câncer de próstata é uma condição complexa, resultante da interação de fatores como idade, genética, estilo de vida e aspectos imunológicos. No entanto, essas nuances muitas vezes são negligenciadas ao criar planos terapêuticos eficazes contra o microambiente imunossupressor na próstata. Dessa forma, foi realizada uma revisão de escopo para mapear os aspectos imunes do câncer de próstata, sintetizando a literatura existente. Critérios de inclusão abordaram homens com câncer de próstata, conceituação da imunologia e implicações clínicas dos aspectos imunológicos. As evidências foram buscadas em bases como Lilacs, MEDLINE, Scopus e Cochrane. A busca, realizada no primeiro semestre de 2023, limitou-se a artigos publicados nos últimos cinco anos em inglês. A revisão seguiu seis etapas, registradas na Open Science Framework Register. Dos seis estudos incluídos, destacou-se a influência do microambiente tumoral no desenvolvimento clínico da doença. A pesquisa enfocou a influência genética nos aspectos imunológicos, destacando infiltrados tumorigênicos e anti-inflamatórios, além do papel da proteína PD-L1. Destaca-se, portanto, a necessidade contínua de estudos, dada a complexidade multifatorial do câncer de próstata e sua impactante relevância nos resultados do tratamento.

Palavras-Chave: Imunologia; Mediadores Inflamatórios; Neoplasia de Próstata.

1. INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata, segundo câncer mais prevalente em homens, é impulsionado por métodos de detecção avançados e aumento da expectativa de vida no Brasil (ÖZDEMİR; DOTTO, 2019). Globalmente, houve 19,3 milhões de novos casos de câncer em 2020, resultando em 10 milhões de mortes (FERLAY et al., 2021; HA et al., 2021). No Brasil, estima-se 704 mil novos casos para 2023-2025, com 72 mil de câncer de próstata (INCA, 2022). Fatores como idade, dieta, vitamina D, obesidade e sedentarismo aumentam o risco, sendo a predisposição genética, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2, associada a 15% dos casos (WOLF et al., 2021; TRICCO et al., 2018).



Características genéticas influenciam a proliferação tumoral, e interleucinas no ambiente tumoral são destacadas (DE VELASCO et al., 2020). Susceptibilidade é parcialmente controlada geneticamente, com polimorfismos em genes inflamatórios ligados a maior risco e gravidade (RIBATTI, 2015; SCHREIBER et al., 2004).

A compreensão desses aspectos imunológicos é crucial na abordagem multifatorial do câncer de próstata, destacando a interação complexa entre idade, genética, estilo de vida e imunologia. Pesquisas contínuas são fundamentais para estratégias preventivas e terapêuticas eficazes.

2. OBJETIVO GERAL

Mapear e conceituar sobre os aspectos imunes do câncer de próstata com base na literatura vigente.

3. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Esta revisão de escopo sintetiza evidências de pesquisas para mapear a literatura sobre a resposta imune e o câncer de próstata (MDJ et al., 2021). Seguimos o PRISMA-ScR e o método do Joanna Briggs Institute em seis etapas, registrando o protocolo na Open Science Framework Register (osf.io/fzgxax).

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Buscamos nas bases Scielo, Lilacs MEDLINE, Scopus, Cochrane e no Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES. A estratégia incluiu descritores como 'neoplasia prostática' e 'evasão imune tumoral', seguindo o DESCs (BVS) e Mesh (PUBMED) para estudos em inglês. A busca ocorreu em março de 2023.

3.3 SELEÇÃO DE ESTUDO\FONTE DE EVIDÊNCIAS

Utilizamos as bases National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com a seleção feita no Rayyan. Critérios incluíram artigos dos últimos cinco anos, em inglês, focando nos aspectos imunológicos do câncer de próstata.

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

O Rayyan gerenciou referências, eliminou duplicatas e categorizou dados em um instrumento com ano, autores, título, intervenções, desfecho e delineamento. Dois avaliadores realizaram triagem e extração de dados, resolvendo divergências com um terceiro revisor.

3.5 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE DADOS

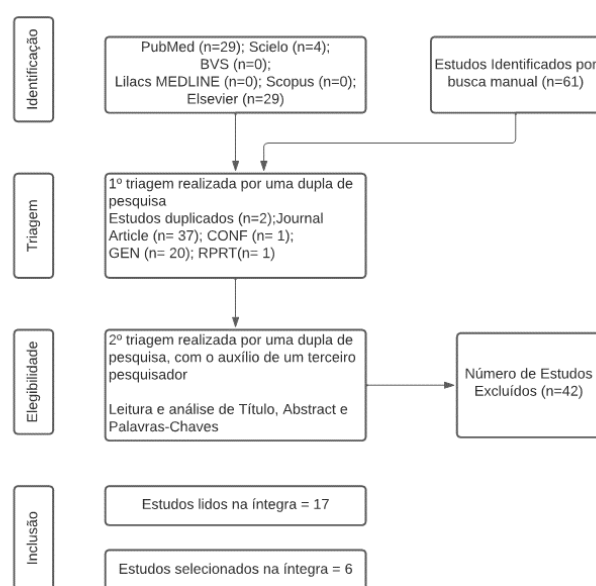
"Qual o contexto dos aspectos imunológicos na etiopatogenia do câncer de próstata?"

População: Homens diagnosticados com câncer de próstata. Analisamos aspectos imunológicos específicos considerando idade, etnia, estágio, resposta ao tratamento, etc.

Conceito: Imunologia do câncer de próstata. Exploramos a interação entre células cancerígenas e sistema imunológico, incluindo resposta imune, mecanismos imunossupressores e vias imunológicas para aprimorar tratamento.

Contexto: Implicações clínicas e terapêuticas. Enfatizamos as implicações desses aspectos na terapia, incluindo imunoterapia, vacinas terapêuticas e terapias direcionadas para melhorar resultados do tratamento.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO



Feito de acordo com as especificações elaboradas em: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169:467-473. doi: 10.7326/M18-0850.

Figura 1: Fluxograma explicativo sobre a triagem de trabalhos usados durante a elaboração desta revisão de escopo

Os resultados desta revisão destacam aspectos cruciais da resposta imune no câncer de próstata. Xiangnan et al., 2023, ressalta a importância da compreensão da ascendência racial na influência biológica dos receptores hormonais e na imunoterapia. O estudo revela que a inibição dos receptores andrógenos em células T CD8 melhora a resposta à terapia direcionada ao PD-1, indicando novas possibilidades terapêuticas.

Yichi, 2021, explora tratamentos com anticorpos monoclonais, destacando o PD-L1 como biomarcador prognóstico e sugerindo que o bloqueio PD-1/PD-L1 em conjunto com outras terapias é uma estratégia promissora.

O ambiente tumoral, conforme De Velasco, 2018, é crucial, especialmente no câncer de próstata resistente à castração. O artigo discute a imunossupressão, envolvendo células e moléculas imunes, e aponta novas moléculas de checkpoint como potenciais alvos terapêuticos.

Nair, Sujit S., 2020, destaca abordagens bifásicas e combinação terapêutica para eficácia no tratamento. A pesquisa avançada, incluindo sequenciamento de DNA de célula única, é crucial para entender e modular os mecanismos que suprimem o sistema imunológico.

O estudo de Bianca Cioni, 2020, revela o envolvimento do TREM-1 na neoplasia de próstata localizada, destacando o recrutamento de macrófagos e a ativação do eixo CCL22-CCR4.

Essas descobertas indicam promissoras estratégias terapêuticas e abordagens inovadoras para enfrentar o desafio complexo do câncer de próstata.

5. CONCLUSÕES

Este estudo identificou considerações cruciais sobre desfechos terapêuticos da imunologia do câncer de próstata. A ascendência racial e o microambiente do tumor influenciam nos resultados da imunoterapia. Além disso, a proteína PD-L1 é um biomarcador prognóstico e quando realizado o bloqueio PD-1/PD-L1 combinado com outras terapêuticas obtém-se uma melhor eficácia. Essas considerações representam uma estratégia promissora à melhora na eficácia do tratamento do câncer de próstata.



REFERÊNCIAS

- DE VELASCO, Marco A *et al.* Immune Checkpoints, Inhibitors and Radionuclides in Prostate Cancer: Promising Combinatorial Therapy Approach. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 4109, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09820.x>
- FERLAY, Jacques *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 149, n. 4, p. 778–789, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- HA, Eun Ju *et al.* 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. **Korean Journal of Radiology**, [s. l.], v. 22, n. 12, p. 2094–2123, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3348/KJR.2021.0713>
- JEONG, Seung-hwan; KWAK, Cheol. Immunotherapy for prostate cancer: Requirements for a successful regime transfer. **Investigative and Clinical Urology**, [s. l.], v. 63, n. 1, p. 3, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4111/icu.20210369>
- (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. [S. l.: s. n.], 2022. E-book.
- JIA, Gaozhen *et al.* LXA4 enhances prostate cancer progression by facilitating M2 macrophage polarization via inhibition of METTL3. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 107, p. 108586, 2022. Disponível em: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108586>
- LIU, Cheng *et al.* Kindlin-3 in Immune Cells Is Required to Suppress Prostate Cancer Tumor Growth in Mice. **Anticancer Research**, [s. l.], v. 42, n. 3, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.21873/anticancer.15588>
- MDJ, Peters *et al.* Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. **JB I evidence implementation**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 3–10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000277>
- ÖZDEMİR, Berna C; DOTTO, Gian-Paolo. Sex Hormones and Anticancer Immunity. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 25, n. 15, p. 4603–4610, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0137>
- RIBATTI, Domenico. The crucial role of mast cells in blood-brain barrier alterations. **Experimental Cell Research**, [s. l.], v. 338, n. 1, p. 119–125, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.05.013>
- SCHREIBER, Curtis P. *et al.* Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed “sinus” headache. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 164, n. 16, p. 1769–1772, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.16.1769>
- TRICCO, Andrea C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>, [s. l.], v. 169, n. 7, p. 467–473, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>. Acesso em: 5 set. 2021.
- TSHERING, Lara F *et al.* Immune mechanisms shape the clonal landscape during early progression of prostate cancer. **Developmental Cell**, [s. l.], v. 58, n. 12, p. 1071–1086.e8, 2023. Disponível em: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.04.010>
- WOLF, Philipp *et al.* The potential of CAR T cell therapy for prostate cancer. **Nature Reviews Urology**, [s. l.], v. 18, n. 9, p. 556–571, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00488-8>
- ZHANG, Zhengjia *et al.* The Role of miRNA in Tumor Immune Escape and miRNA-Based Therapeutic Strategies. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.807895>
- ZHOU, Yong *et al.* The Molecular Biology of Prostate Cancer Stem Cells: From the Past to the Future. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 8, p. 7482, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24087482>

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais merecem destaques: A minha orientadora Profª Celsa da Silva Moura de Souza, pela dedicação, à coautora Ariane Belota Brasil, pelo auxílio e disposição durante a obtenção de dados e escrita e a Universidade Federal do Amazonas e aos seus demais professores, que, por meio de seus ensinamentos, inspiram em mim a vontade e os meios de desenvolver este trabalho científico.