



O uso de inibidores de *checkpoint* imunológico na imunoterapia do câncer gástrico

The use of immunological checkpoint inhibitors in gastric cancer immunotherapy

El uso de inhibidores de puntos de control inmunológicos en la inmunoterapia del cáncer gástrico

Gustavo Vieira Lopes¹, Frederico Hahnemann Walker de Medeiros do Nascimento Filho¹,
Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho^{1,2}.

RESUMO

Objetivo: Abordar o uso de inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI) na imunoterapia do câncer gástrico (CG). **Revisão bibliográfica:** A principal modalidade terapêutica do CG é o tratamento cirúrgico, sendo a única opção curativa. Entretanto, a imunoterapia com o uso de ICI tem sido uma nova estratégia de tratamento para neoplasias malignas. Os principais pontos de verificação imunológicos são: PD-1, PD-L1 e o CTLA-4; o bloqueio seletivo desses pontos de controle inibitórios pode permitir a ativação contínua de células T, promovendo respostas antitumorais eficazes. O estudo KEYNOTE-059 demonstrou que PD-L1 possui atividade antitumoral e foi bem tolerado em monoterapia e em combinação com quimioterapia. O estudo KEYNOTE-061 e 062 demonstraram aumento da taxa de sobrevida geral e maior perfil de segurança para os pacientes, com maior duração de resposta. O estudo CHECKMATE-0649 demonstrou que o Nivolumab e quimioterapia tiveram melhor sobrevida geral em relação a quimioterapia isolada (13,1 vs. 11,1 meses) com progressão livre de doença em 12 meses de 36%. **Considerações finais:** Ensaios clínicos indicaram resultados promissores com essa nova abordagem para o CG, porém, apesar disso, ainda existem limitações, como a irresponsividade em alguns casos e a presença de efeitos colaterais significantes.

Palavras-chave: Imunoterapia, Inibidores de Checkpoint Imunológico, Neoplasias Gástricas.

ABSTRACT

Objective: To address the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in the immunotherapy of gastric cancer (GC). **Literature review:** The main therapeutic modality of GC is surgical treatment, being the only curative option. However, immunotherapy using ICI has been a new treatment strategy for malignant neoplasms. The main immunological checkpoints are: PD-1, PD-L1 and CTLA-4; selective blockade of these inhibitory checkpoints may allow continued T cell activation, promoting effective antitumor responses. The KEYNOTE-059 study demonstrated that PD-L1 has antitumor activity and was well tolerated as monotherapy and in combination with chemotherapy. The KEYNOTE-061 and 062 studies demonstrated an increased overall survival rate and a greater safety profile for patients, with a longer duration of response. The CHECKMATE-0649 study demonstrated that Nivolumab and chemotherapy had better overall survival compared to chemotherapy alone (13.1 vs. 11.1 months) with disease-free progression at 12 months of 36%. **Final considerations:** Clinical trials have indicated promising results with this new approach to GC, however, despite this, there are still limitations, such as irresponsiveness in some cases and the presence of significant side effects.

Keywords: Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Stomach Neoplasms.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia - GO.

² Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia - GO.

RESUMEN

Objetivo: abordar el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) en la inmunoterapia del cáncer gástrico (CG). **Revisión de la literatura:** La principal modalidad terapéutica del CG es el tratamiento quirúrgico, siendo la única opción curativa. Sin embargo, la inmunoterapia con ICI ha sido una nueva estrategia de tratamiento para las neoplasias malignas. Los principales puntos de control inmunológico son: PD-1, PD-L1 y CTLA-4; El bloqueo selectivo de estos puntos de control inhibidores puede permitir la activación continua de las células T, promoviendo respuestas antitumorales eficaces. El estudio KEYNOTE-059 demostró que PD-L1 tiene actividad antitumoral y fue bien tolerado en monoterapia y en combinación con quimioterapiaPIA. Los estudios KEYNOTE-061 y 062 demostraron una mayor tasa de supervivencia general y un mayor perfil de seguridad para los pacientes, con una mayor duración de la respuesta. El estudio CHECKMATE-0649 demostró que nivolumab y quimioterapia tuvieron una mejor supervivencia general en comparación con la quimioterapia sola (13,1 frente a 11,1 meses), con una progresión libre de enfermedad a los 12 meses del 36 %. **Consideraciones finales:** Los ensayos clínicos han indicado resultados prometedores con este nuevo enfoque de GC, sin embargo, a pesar de ello, aún existen limitaciones, como la falta de respuesta en algunos casos y la presencia de efectos secundarios importantes.

Palabras clave: Inmunoterapia, Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico, Neoplasias Gástricas.

INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico (CG) é responsável por cerca de 6% dos cânceres em todo o mundo. Ele é responsável, por ano, por mais de 1 milhão de novos casos de câncer no mundialmente e, no ano de 2018, foi a causa de 783 mil mortes (GULLO I, et al., 2020; TINTELNOT J, et al., 2020).

Além disso, embora tenha ocorrido um declínio na incidência de câncer gástrico desde meados do século XX nos países desenvolvidos, o CG mantém uma alta taxa de letalidade (75% na maior parte do mundo) e entre os principais fatores de risco que predispõem ao CG estão a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, o tabagismo, hábitos alimentares (alta ingestão de conservas de sal, alimentos defumados, carne vermelha e processada, baixa ingestão de frutas e vegetais frescos), infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), bem como uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (GULLO I, et al., 2020).

Uma história familiar de CG também é um dos fatores de risco mais importantes. O risco de carcinoma gástrico em pacientes com histórico familiar é cerca de três vezes maior do que entre indivíduos sem esse histórico. No entanto, os CG são principalmente esporádicos, com apenas 10% apresentando uma agregação familiar (GULLO I, et al., 2020; MACHLOWSKA J, et al., 2020). A carcinogênese gástrica é um processo multifatorial, sendo o resultado da interação complexa entre suscetibilidade genética e fatores ambientais. Ela envolve, na maioria dos casos, uma progressão, através da gastrite crônica para a atrofia da mucosa, metaplasia tecidual, displasia e, finalmente, o carcinoma (GULLO I, et al., 2020). A maioria dos casos de CG são adenocarcinomas gástricos (SEENEEVASSE L, et al., 2021).

Ressalta-se que grande parte dos cânceres gástricos iniciais são, clinicamente, assintomáticos. Já no estágio avançado da doença os sinais e sintomas comuns incluem dispepsia, dor epigástrica, massa abdominal e sintomas de alarme, como disfagia, perda significativa de peso, sinais e sintomas de hemorragia gastrointestinal e vômitos (GULLO I, et al., 2020). A endoscopia digestiva alta foi estabelecida como o padrão ouro para o diagnóstico de carcinoma gástrico (MACHLOWSKA J, et al., 2020). Até o momento, não há terapia padrão-ouro para o tratamento eficaz do câncer gástrico (SEXTON R, et al., 2020).

A única abordagem curativa para o CG localizado é a cirurgia radical com ou sem quimioterapia prévia. Mas para o CG metastático, a quimioterapia é a principal modalidade de tratamento. Além disso, diferentes estudos estão investigando novas estratégias para o tratamento do câncer gástrico. A combinação de imunoterapia com outros tratamentos padrão, como quimioterapia e radioterapia, ou a combinação de dois agentes imunoterapêuticos diferentes pode levar a um aumento da eficácia terapêutica (XIE J, et al., 2021).

A imunoterapia pode induzir respostas imunes específicas contra células tumorais malignas em pacientes com CG, levando à destruição destas células, além de que tem demonstrado eficácia robusta e toxicidade tolerável. Assim, o interesse recente na eficácia potencial dos inibidores do checkpoint imunológico trouxe esperança de que a monoterapia com esses inibidores possa ser usada no tratamento do CG avançado (LIU L e DENG W, 2023). Portanto, esta nova estratégia para o tratamento do câncer gástrico avançado tem ganhado cada vez mais evidências científicas (JIN L, et al., 2022).

O surgimento de inibidores do ponto de controle imunológico (do inglês, *Immunological Checkpoint Inhibitors*) foram avanços no tratamento de tumores sólidos (XIE J, et al., 2021) e estão entre as imunoterapias mais amplamente aplicadas contra o câncer gástrico. Existem, principalmente, três tipos de ICI- anticorpos monoclonais anti-PD1/PD-L1 (do inglês, *programmed [cell] death protein 1/2*) e anti-CTLA-4 (do inglês, *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) e estudos demonstraram que eles podem efetivamente estimular a morte de células tumorais por meio da ativação da resposta imune (JIN X, et al., 2022).

O papel fisiológico dos ICI é prevenir a resposta imune excessiva, existente no final da ativação da reação imunológica, no momento apropriado. As células tumorais podem usar esse mecanismo para fazer a evasão imunológica. Esse mecanismo está no centro do interesse da pesquisa com o objetivo de sustentar a atividade do sistema imunológico para permitir que as células tumorais sejam destruídas, e atuar nos *checkpoints* imunológicos parece ser uma opção promissora (VRÁNA D, et al., 2018).

Nesta revisão, exploraremos a perspectiva da abordagem terapêutica do uso de inibidores de *checkpoint* imunológico na imunoterapia do CG, apresentando os principais resultados clínicos evidenciados atualmente.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia

O CG é a 4ª malignidade mais comum do mundo e a segunda principal causa de morte no mundo; há uma variação na incidência do CG conforme a idade, gênero, nível socioeconômico e localização geográfica (MOGHIMI M, et al., 2020). No ano de 2021, de acordo com o Sistema de Informações sobre mortalidade do DATASUS, o Brasil teve, 76.177 óbitos por neoplasias malignas dos órgãos digestivos, com maior incidência nas regiões Sudeste (36.596 óbitos), Nordeste (15.841 óbitos) e Sul (15.071 óbitos), sendo mais prevalente sexo masculino (42.739 vs. 33.429 óbitos). Além disso, o CG foi responsável por 14.260 óbitos de todas as neoplasias no Brasil, sendo mais prevalente, também nas regiões Sudeste (6.328 óbitos), Nordeste (3.364 óbitos) e Sul (2.529 óbitos); havendo uma maior predominância do sexo masculino as neoplasias gástricas (9.007 vs. 5.252 óbitos) (BRASIL, 2021).

Tratamento Convencional do Câncer Gástrico

A principal modalidade terapêutica do adenocarcinoma gástrico é o tratamento cirúrgico, sendo a única opção curativa, porém há outras modalidades de tratamento, como a quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, radioterapia e imunoterapia (BRASIL, 2018; RUSSO AE e STRONG VE, 2019). Entretanto, a principal estratégia terapêutica para o tratamento do CG é a associação das modalidades cirúrgica, quimioterápica e imunoterápica (SUN S, et al., 2022).

Na modalidade cirúrgica ocorrem as propostas de ressecção endoscópica e gastrectomias parciais e total (JOSHI S e BADGWELL B, 2021; BRASIL, 2018). A ressecção endoscópica é recomendada para CG precoces com baixa probabilidade de metástases para os linfonodos e desde que possuam histologia tumoral de bem a moderadamente diferenciados, tamanho < 2cm, sem invasão da submucosa profunda (GULLO I, et al., 2020; BRASIL, 2018). As gastrectomias consistem na ressecção de pelo menos 2/3 do estômago associada a dissecação linfonodal, nas técnicas por videolaparoscopia ou abertas (BRASIL, 2018). A radioterapia pode ser utilizada em combinação com a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante nos casos de pacientes com CG avançado sem oportunidades cirúrgicas em abordagem (LIU L e DENG W, 2023; BRASIL, 2018). A modalidade terapêutica quimioterápica é bastante difundida no manejo do CG. Os principais quimioterápicos utilizados no manejo do CG são: fluorouracila, capecitabina, epirrubina,

derivados da platina (cisplatina e oxaliplatina) e antraciclina (BRASIL, 2018; PETRYSZYN P, et al., 2020; ZHAO S e FANG J, 2008). Além disso, ela pode ser abordada como adjuvante ou neoadjuvante, ou seja, em associação à prática cirúrgica (GULLO I, et al., 2020; BRASIL, 2018). A união das modalidades cirúrgica e quimioterápica permitiu elevar a sobrevida global de 4,9 anos do manejo sem quimioterapia para 7,8 anos com a quimioterapia adjuvante (ZHAO S e FANG JV, 2008).

Resposta Imune aos Tumores Malignos e Mecanismos de Evasão Imunológica Tumoral

Um dos principais mecanismos de erradicação tumoral é a morte das células tumorais por linfócitos T citotóxicos (CTLs; do inglês, *cytotoxic T lymphocytes*) específicos para os antígenos tumorais. Sabe-se que os tumores expressam vários tipos de moléculas antigênicas que podem ser reconhecidas pelo sistema imune como antígenos proteicos tumorais. A maioria desses antígenos tumorais são proteínas citosólicas ou nucleares (ABBAS AK, et al., 2023).

Dessa forma, as Células Apresentadoras de Antígenos (APCs; do inglês, *Antigen-presenting cells*) tem o papel de capturar células tumorais ou seus antígenos e os apresentarem como peptídeos associados ao Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC; do inglês, *major histocompatibility complex*) para um CTL para a indução da morte celular por citotoxicidade (XIE J, et al., 2021).

As respostas dos CTLs contra células tumorais são iniciadas pelo reconhecimento de antígenos tumorais expressos por moléculas do MHC de APCs do hospedeiro após a captura de células tumorais ou seus antígenos. Normalmente, as APCs ingerem as células tumorais ou seus antígenos e apresentam os antígenos para células T CD8 + naive nos linfonodos drenantes. Entretanto, as células dendríticas também podem apresentar peptídios derivados de antígenos tumorais em moléculas do MHC de classe II. Portanto, os antígenos tumorais podem ser reconhecidos por células T CD8+ e por células T CD4+ (ABBAS AK, et al., 2023).

Vê-se, portanto, que as células neoplásicas são potencialmente imunogênicas e acionam o sistema imunológico. Em um microambiente apropriado, as células imunes inatas são as primeiras a detectarem o desenvolvimento do tumor: as células dendríticas reconhecem antígenos específicos do tumor e antígenos associados ao tumor. Então, em um processo chamado apresentação de antígenos, elas apresentam esses antígenos às células da imunidade adaptativa (Linfócitos T CD4+ e T CD8+) por meio de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) induzindo ativação de clones de linfócitos T antígeno- específicos (XIE J, et al., 2021). O **Quadro 1** abaixo mostra as principais respostas imunológicas antitumorais que fazem parte da imunovigilância contra tumores.

Quadro 1 - Principais tipos de Respostas Imunológicas antitumorais.

Componente imunológico	Mecanismo de Ação
Linfócito T Citotóxico (CD3+CD8+)	Reconhecem antígenos proteicos tumorais apresentados pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC classe I) de Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) e pelas células tumorais. Reconhecem e eliminam células tumorais pelo processo de citotoxicidade.
Linfócito T Auxiliar (CD3+CD4+)	Reconhecem antígenos proteicos tumorais apresentados pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC classe II) de Células apresentadoras de Antígenos (APCs).
Células <i>Natural Killer</i>	Reconhece, via receptor FC, anticorpos na superfície de células tumorais. Ativadas, via receptor FC, mediante processo de Citotoxicidade Célula Dependente de Anticorpo (ADCC), para destruição de células tumorais a partir da liberação de produtos citotóxicos tais como as perforinas e granzimas.
Células apresentadoras de antígenos	Capturam células ou antígenos tumorais e os apresentam às células da imunidade adaptativa (linfócitos T CD4+ e T CD8+).
Anticorpos (ADCC)	Reconhecem e opsonizam antígenos tumorais de superfície celular. Estimulam o processo de Citotoxicidade Célula Dependente de Anticorpo (ADCC), o qual induz destruição de células tumorais por citotoxicidade.

Fonte: Vieira Lopes G, et al., 2024. Fundamentado em: Abbas AK, et al., 2023; Xie J, et al., 2021.

A imunovigilância contra tumores é fundamental para a prevenção do crescimento tumoral. Entretanto, a imunidade tumoral, muitas vezes, é incapaz de prevenir o crescimento tumoral ou é superada pelos

mecanismos de evasão de tumores malignos. Sabe-se que os tumores são capazes de desenvolver mecanismos de resistência à resposta imunológica gerada pelo organismo e escapar da resposta imune. (ABBAS AK, et al., 2023; WEI SC, et al., 2018). O **Quadro 2**, a seguir, apresenta os principais mecanismos de escape imunológico de células tumorais.

Quadro 2 - Principais mecanismos de escape imunológico de células tumorais.

Tipo de mecanismo	Descrição
Secreção de fatores imunossupressores	Secreção de IL-10, TGF- β , galectinas, TNF, prostaglandina E2 e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) pelas células tumorais.
Produção de receptores coinibitórios	Células tumorais atuam na produção de vários receptores coinibitórios, como PD-1 e CTLA-4, receptores que se ligam aos ligantes das células tumorais e inibem a ativação das células T.
Ausência de expressão de moléculas de MHC	Alguns tumores param de expressar moléculas do MHC de classe I, ou moléculas envolvidas no processamento antigênico ou na montagem do MHC, por isso não podem exibir antígenos para as células T CD8+.
Exaustão de células T	Os tumores causam estimulação repetida de células T específicas para antígenos tumorais. O resultado é que as células T desenvolvem um estado de exaustão, em que expressam altos níveis de PD-1.
Expressão baixa de receptores coinibitórios	O microambiente tumoral pode comprometer a capacidade das células dendríticas de induzir respostas antitumorais fortes. As células dendríticas que capturam antígenos tumorais, muitas vezes, expressam apenas baixos níveis de coestimuladores CD80 e CD86.

Fonte: Vieira Lopes G, et al., 2024. Fundamentado em: Abbas AK, et al., 2023; Xie J, et al., 2021.

Moléculas coinibitórias e coestimulatórias

A ativação das células T depende, além do reconhecimento do antígeno, da interação entre moléculas coestimulatórias expressas, especialmente, nas APCs. As principais moléculas coestimulatórias das células T são as proteínas CD28 e CD40L, as quais se ligam, respectivamente às moléculas CD80/CD86 (também denominadas B7.1 e B7.2) e CD40 das APCs.

A interação entre estas moléculas expressas nas células T e nas APCs, gera sinais nas células T que atuam juntamente com os sinais gerados pelo reconhecimento de antígeno, via receptor de antígenos células T (TCR, do inglês *T-cell receptor*) para a ativação das células T. A sinalização mediada por CD28 é tão essencial às respostas das células T naive que, na ausência das interações CD28:B7, somente o reconhecimento antigênico pelo TCR é insuficiente para iniciar as respostas das células T (ABBAS AK, et al., 2023). Já as moléculas coinibitórias servem para limitar e terminar as respostas imunes. Os principais receptores coinibitórios são o CTLA-4 (do inglês, *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) e o PD-1 (do inglês, *programmed [cell] death protein 1*).

O CTLA-4 reconhece as moléculas B7-1 e B7-2 nas APCs, enquanto PD-1 reconhece dois ligantes diferentes— PD-L1 e PDL2 — em muitos tipos celulares. Ambos, CTLA-4 e PD-1, são induzidos em células T ativadas e atuam para encerrar as respostas destas células. Além disso, o CTLA-4 também tem papel importante na função supressora de células T reguladoras (ABBAS AK, et al., 2023). Dessa forma, CTLA-4 e PD-1 previnem respostas a autoantígenos (antígenos próprios) e também estão envolvidos na inibição das respostas das células T a alguns tumores e infecções virais crônicas. Alguns vírus, por exemplo, evadem da eliminação e estabelecem infecções crônicas estimulando a expressão de receptores inibitórios, entre os quais PD-1 nas células T CD8+, inibindo assim as funções efetoras dos CTLs. Nesse sentido, as respostas imunes são influenciadas por um equilíbrio entre o engajamento de moléculas de ativação e de inibição (ABBAS AK, et al., 2023; XIE J, et al., 2021). O **Quadro 3**, abaixo, apresenta os principais tipos de moléculas coestimulatórias e inibitórias da resposta imune.

Quadro 3 - Tipos de moléculas coestimulatórias e inibitórias da resposta imune.

Molécula	Expressão Celular	Função
B7.1 (CD80) / B7.2 (CD86)	APCs	Moléculas coestimulatórias. Se ligam ao receptor CD28, presente nas células T. Essa ligação gera sinais para o reconhecimento do antígeno tumoral apresentado pelo MHC.
CD28	Células T	Molécula coestimulatória. Se liga aos receptores B7-1 e B7-2, presente nas APCs. Essa ligação gera sinais para o reconhecimento do antígeno tumoral apresentado pelo MHC.
CD40	APCs	Molécula coestimulatória. Se liga ao CD40L expressa nas células T.
CD40L	Células T	Ligante do receptor CD40. O CD40L em uma célula T estimulada pelo antígeno liga-se ao CD40 nas APCs e ativa essas APCs para que expressem mais coestimuladores B7 e secretem citocinas (p. ex., IL-12), que intensificam a diferenciação das células T.
PD-1	Células T CD4 + e CD8 +	Molécula inibitória. Se liga à PD-L1 e PD-L2 de APCs e células epiteliais.
PD-L1 / PD-L2	APCs, células epiteliais, células tumorais	Ligantes do receptor PD-1. Ao se ligarem, os resíduos de tirosina presentes na cauda citoplasmática de PD-1, são fosforilados. Uma vez fosforiladas, estas tirosinas se ligam à tirosina fosfatase que inibe sinais de ativação quinase-dependentes provenientes de CD28 e do complexo TCR.
CTLA-4	Linfócitos TCD4+ e Células T reguladoras	Molécula inibitória. Suprime a ativação de células T e bloqueia e remove moléculas B7 da superfície das APCs, reduzindo a coestimulação por CD28 e prevenindo a ativação das células T.

Fonte: Vieira Lopes G, et al., 2024. Fundamentado em: Abbas AK, et al., 2023; Xie J, et al., 2021.

Bloqueio de ponto de controle imunológico

O bloqueio de ponto de controle imunológico é a principal estratégia de imunoterapia do câncer atualmente em prática pois aumentam a atividade do sistema imunológico do hospedeiro para combater o câncer. O princípio desta estratégia é reforçar as respostas imunes do hospedeiro contra tumores através do bloqueio dos sinais de inibição normais destinados às células T, removendo assim os “freios” (pontos de controle) do sistema imune. Anticorpos monoclonais que bloqueiam a função de moléculas inibitórias da célula T, como CTLA-4 e PD-1, são administrados no paciente e isto intensifica a ativação de células T tumor-específicas pelos antígenos tumorais (MARIN-ACEVEDO JA, et al., 2021).

As imunoterapias tentam estimular o organismo para responder contra as células tumorais e bloquear o seu escape da resposta imune, sendo baseadas na quebra da tolerância imunológica (WEI SC, et al., 2018). A diversidade de inibidores de checkpoint imunológico para diferentes alvos moleculares em células tumorais e células do sistema imune está crescendo e atualmente está sendo investigada em vários ensaios clínicos em CG (JIN L, et al., 2022). Esta imunoterapia tem como objetivo central bloquear um conjunto de moléculas que inibem a resposta imune e desta forma aumentam a resposta anti-tumoral (WEI SC, et al., 2018). O uso de anticorpos anti-PD-1 ou anti-PD-L1 foi expandido para numerosos tipos diferentes de câncer. O aspecto mais marcante destas terapias é a melhora drástica na probabilidade de sobrevivência de pacientes com tumores avançados, amplamente metastáticos, que até então eram 100% letais em questão de meses a poucos anos (MARIN- ACEVEDO JA, et al., 2021).

Diante do exposto, os principais pontos de verificação imunológicos são: PD-1, PD-L1 e o CTLA-4 (LI X, et al., 2022; MARIN-ACEVEDO JA, et al., 2021). Sabendo que esses *checkpoints* imunológicos são encontrados na superfície dos linfócitos T, o bloqueio seletivo desses pontos de controle inibitórios naturais pode permitir a ativação contínua de células T, ativando e promovendo respostas antitumorais eficazes (ALSAAB HO, et al., 2017; HUO G, et al., 2023; LI X, et al., 2022).

Imunoterapia

A ideia subjacente à imunoterapia de bloqueio do ponto de verificação imunológico (inibidores de checkpoint imunológico) é a remoção de sinais que inibem a ativação das células T e as funções efetoras, o que, por sua vez, permite o estabelecimento de uma resposta antitumoral eficiente (WEI SC, et al., 2018). Dessa forma, os anticorpos contra CTLA-4, imunoterapias direcionadas nas vias de morte celular programada 1 (PD-1) e ligante de morte programada 1 (PD-L1) estão entre os avanços da imunoterapia para tumores sólidos (XIE J, et al., 2021). Através da superexpressão de PD-L1 na superfície das células tumorais ou da indução da expressão de PD-L1/CTLA-4 nas células do sistema imunológico, as células cancerígenas usam a via PD-1/PD-L1 e CTLA-4, resultando em escape imunológico e crescimento tumoral. Os medicamentos que bloqueiam as proteínas do ponto de verificação PD-1, PD-L1, CTLA-4 reativam e melhoram a resposta imune antitumoral mediada por células T, bloqueando esses sinais inibitórios (HÖGNER A e THUSS-PATICENTE P, 2021).

Dessa forma, a diversidade de inibidores de checkpoint imunológico para diferentes alvos moleculares em células tumorais e células imunes está crescendo e atualmente está sendo investigada em vários ensaios clínicos em GC: os anticorpos anti-PD-1: nivolumabe, pembrolizumabe, sintilimabe, tislelizumabe, retifanimabe e tebotelimabe (células T), bem como os anticorpos anti-PD-L1 atezolizumab, avelumab, durvalumab, retifanimab, tebotelimab (células cancerígenas, células dendríticas) e o anticorpo anti-CTLA-4 ipilimumab (células T) (HÖGNER A e MOEHLER M, 2022). O **Quadro 4** apresenta os principais grupos de anticorpos monoclonais que compõem a estratégia da imunoterapia para o CG.

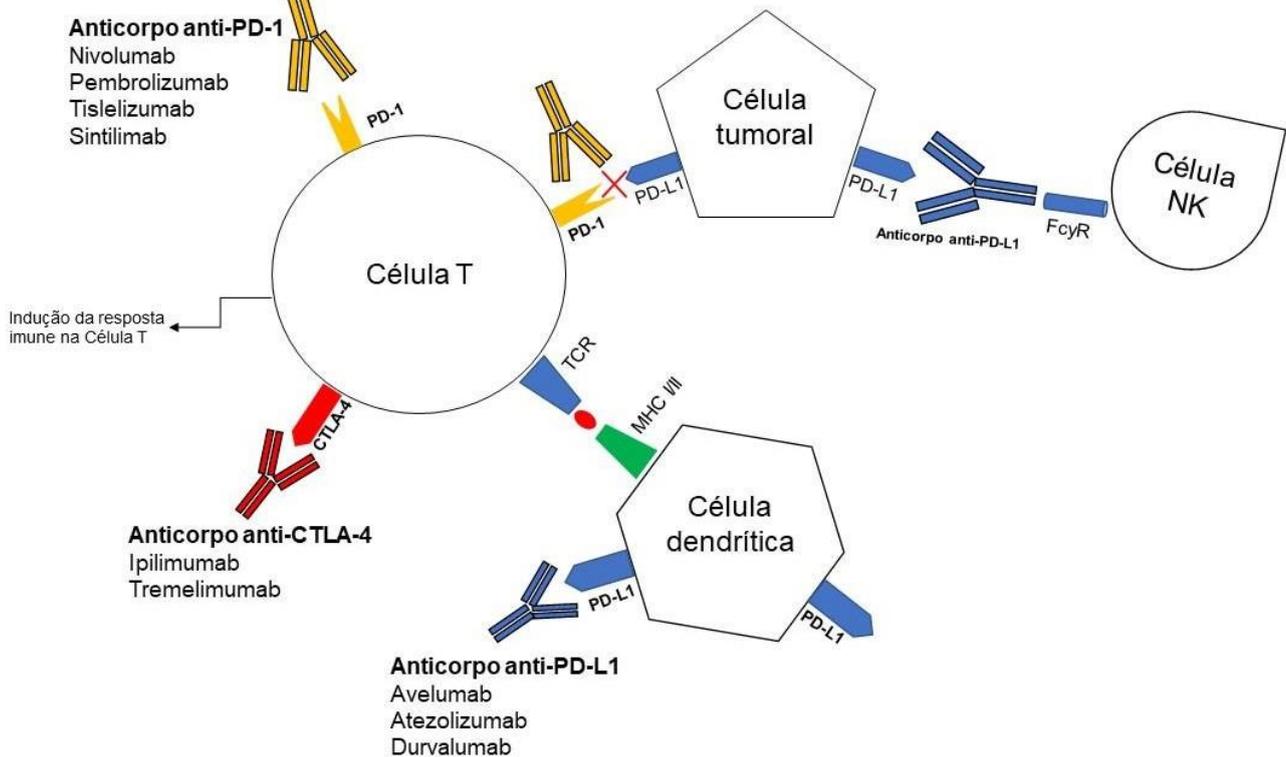
Quadro 4 - Distinção entre três grupos de anticorpos monoclonais seletivos que atuam como inibidores do ponto de controle imunológico em cânceres gastrointestinais.

Anticorpo monoclonal	Descrição	Medicamentos
Anti-PD-1	Ligam-se especificamente à proteína PD-1 na superfície das células T e, portanto, evitam a ligação de PD-1 e PD-L1 na célula tumoral.	Nivolumab, pembrolizumab, sintilimabe, tislelizumab, retifanimab tebotelimab.
Anti-PDL-1	Ligam-se às proteínas PD-L1, inibem a ligação entre PD-1 e PD-L1 e podem mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos de células natural killer (através de receptores Fc para IgG), bem como a ativação de células dendríticas, células que por sua vez ativam a resposta imune induzida por células T antitumorais.	Atezolizumab, avelumab, durvalumab, retifanimab, tebotelimab
Anti-CTLA-4	Através da regulação positiva das proteínas CTLA-4, as células cancerígenas exploram esta via coinibitória do sistema imunitário para suprimir ainda mais a resposta imunitária. Anticorpos específicos contra este CTLA-4 inibem esta interação estimulatória e, portanto, reativam a resposta imune induzida por células T.	Ipilimumab

Fonte: Vieira Lopes G, et al., 2024. Fundamentado em: Högner A e Thuss-Paticente P, 2021; Högner A e Moehler M, 2022.

A **Figura 1**, a seguir, apresenta a interação funcional do sistema imunológico e células tumorais na inibição do checkpoint. Observa-se que o bloqueio de proteínas do checkpoint, PD-1, PD e CTLA-4, amplifica a resposta imune das células T contra células tumorais, bloqueando os sinais inibitórios das células tumorais.

Figura 1 - Interação funcional do sistema imunológico e células tumorais na inibição do *checkpoint*.



Legenda: PD-1 (receptor de morte programado-1); PD-L1 (ligante do receptor de morte programado-1); CTLA-4 (antígeno 4 associado a linfócitos T anticitotóxicos); NK – natural killer; FcγR – receptores Fc para IgG; MHC I/II – complexo principal de histocompatibilidade, TCR – receptor de células T.

Nota: Imagem construída por meio do Microsoft Word Versão 2402.

Fonte: Vieira Lopes G, et al., 2024. **Fundamentado em:** Högner A e Thuss-Patiente P, 2021; TAIEB J, et al, 2018; Högner A e Moehler M, 2022.

Abaixo, no **Quadro 5**, estão computados os principais estudos clínicos com inibidores do ponto de *checkpoint* imunológico e seus respectivos resultados.

Quadro 5 - Síntese dos principais estudos clínicos sobre os inibidores do ponto de *checkpoint* imunológico.

Autor/país	Teste clínico	Fase do estudo	Droga	Nº pacientes	Resultados
(BANG YJ, et al., 2019); multicêntrico	KEYNOTE-059	2	Pembrolizumabe	259	Taxa de resposta objetiva = 11,6%; duração da resposta = 8,4 meses, pacientes com PD-L1+ tiveram taxa de resposta de 15,5% e a mediana foi de 16,3 meses.
(FUCHS CS, et al., 2022); multicêntrico	KEYNOTE-061	3	Pembrolizumabe vs. Paclitaxel	366	Não houve melhora estatisticamente significativa na sobrevida em comparação com o paclitaxel, mas prolongou o tempo de sobrevida geral (24 meses: 19,9% vs. 8,8%) e apresenta benefícios proporcionais ao escore de PD-L1.

Autor/país	Teste clínico	Fase do estudo	Droga	Nº pacientes	Resultados
(SHITAR AK, et al., 2020); multicêntrico	KEYNOTE-062	3	Pembrolizumabe vs. Quimioterapia + pembrolizumabe	763	A utilização do imunoterápico isoladamente não apresentou resultados inferiores ao da associação. Pacientes com Combined Proportional Score (CPS) > 10 apresentaram melhora na sobrevida geral em comparação com a quimioterapia (17,4 vs. 10,8 meses), mas essa diferença não é estatisticamente significativa. Pembrolizumabe + quimioterapia não é superior a quimioterapia para a sobrevida geral (12,5 vs. 11,1 meses).
(KANG, YK et al., 2017); Japão, Coreia do Sul e Taiwan	ATTRACTION-2	3	Nivolumab	493	Apresentou benefício de sobrevida em comparação com o placebo nos pacientes pré-tratados (5,3 vs 4,1 meses), sendo aprovado para uso no Japão nos casos de CG refratário à quimioterapia convencional.
(JANJIGI AN YY, et al., 2021); multicêntrico	CHECKMATE-649	3	Nivolumab vs. Nivolumab + quimioterapia	1581	Nos resultados iniciais, os pacientes com PD-L1 CPS>5 recebendo nivolumab mais quimioterapia em comparação apenas com a quimioterapia tiveram melhor sobrevivência geral (13,1 vs. 11,1 meses), sendo um resultado estatisticamente significativo. A progressão livre de doença em 12 meses foi de 36% para o esquema de associação versus 22% da quimioterapia isolada.
(STEIN A, et al., 2022); multicêntrico	AIO INTEGA	2	Trastuzumab/nivolumab + FOLFOX/ipilimumab	88	A taxa de sobrevida global em 12 meses foi de 70% nos pacientes com FOLFOX e 57% com ipilimumab como tratamento de terceira linha.
(KANG YK, et al., 2022); Japão, Coreia do Sul e Taiwan	ATTRACTION-4	3	Nivolumab + quimioterapia vs. Placebo + quimioterapia	724	No período do estudo com a média de acompanhamento de 11,6 meses, a progressão livre de doença era de 10,45 meses para o grupo com nivolumab vs. 8,34 no placebo. A média de acompanhamento de 26,6 meses e sobrevida global de 17,45 meses no grupo com imunoterápico vs. 17,15 meses no grupo com placebo.

Fonte: Vieira Lopes G, et al., 2024.

No estudo multicêntrico KEYNOTE-059, Pembrolizumabe demonstrou atividade antitumoral e foi bem

tolerado como monoterapia e em combinação com quimioterapia em pacientes com adenocarcinoma avançado da junção gástrica/gastroesofágica não tratados anteriormente. A combinação com cisplatina mais 5-fluorouracil ou capecitabina, por exemplo, desmontou segurança gerenciável e atividade antitumoral (BANG YJ, et al., 2019). Um outro estudo que também avaliou a atividade antitumoral de pembrolizumabe, tanto isoladamente quanto associado à quimioterapia, em pacientes com câncer de junção gástrica/gastroesofágica avançado não tratado foi o KEYNOTE-062. Nele, Pembrolizumabe teve um perfil de risco-benefício favorável em pacientes com câncer G/GEJ avançado, inclusive no cenário de primeira linha (SHITARA K, et al., 2020)

Já no estudo KEYNOTE-061, que comparou o pembrolizumabe com o quimioterápico paclitaxel em pacientes com câncer gástrico/GEJ avançado previamente tratados, pembrolizumabe não melhorou significativamente a sobrevida global em comparação com paclitaxel. Entretanto, a duração da resposta foi substancialmente mais longa com pembrolizumab do que com paclitaxel, e o pembrolizumab demonstrou um melhor perfil de segurança do que o paclitaxel (FUCHS CS, et al., 2022).

No teste clínico ATTRACTION-4, Nivolumab combinado com quimioterapia à base de oxaliplatina melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, mas não a sobrevida global, em pacientes asiáticos com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica não tratado, HER2-negativo, irrissecável avançado ou recorrente, e pode ser potencialmente um novo primeiro opção de tratamento em linha para esses pacientes. No teste ATTRACTION-2, os benefícios de sobrevida indicam que o nivolumab pode ser uma nova opção de tratamento para pacientes fortemente pré-tratados com câncer avançado gástrico ou da junção gastroesofágica (KANG YK, et al., 2017).

O teste CHECKMATE-649, a terapia combinada de nivolumab mais quimioterapia alcançou um benefício significativo para a OS, melhorou a sobrevida livre de progressão dos pacientes, com uma redução na taxa de mortalidade de 32%. Além disso, a combinação sem quimioterapia de nivolumab e ipilimumab não mostrou nenhum benefício claro na sobrevida global em comparação com a quimioterapia isolada (JANJIGIAN YY, et al., 2021). Por fim, no teste AIO INTEGA a combinação de quimioterapia, nivolumab e trastuzumab mostrou sobrevida e resposta favoráveis em comparação com o controle histórico, o que não pôde ser demonstrado para a combinação sem quimioterapia (STEIN A, et al., 2022).

Limitações do Uso de Inibidores de Pontos de Controle Imunológico no tratamento do câncer gástrico

A inibição dos pontos de controle imunológico tem alcançado êxito significativo no tratamento de pacientes com muitos tipos de cânceres avançados, entretanto mais de 50% dos pacientes são irresponsivos. Apenas uma subpopulação de pacientes (no máximo, 25 a 40%) responde a este tratamento. Os tumores não responsivos podem induzir expressão de moléculas de ponto de controle na célula T que são diferentes daquelas escolhidas para terapia, ou podem depender de outros mecanismos de evasão que não envolvam o engajamento destes receptores inibitórios (REIS AP e MACHADO JA, 2020).

Além disso, muitos pacientes podem desenvolver efeitos colaterais autoimunes. A incidência e gravidade das toxicidades são uma preocupação. Em particular, a superativação do sistema imunológico leva a efeitos colaterais do tipo autoimune que podem afetar qualquer órgão e podem exigir a descontinuação da terapia, internação hospitalar ou tratamento com medicamentos imunossupressores sistêmicos. As toxicidades mais comuns associadas ao bloqueio de ponto de controle são o dano aos órgãos. Uma ampla gama de órgãos pode ser afetada, incluindo o cólon, pulmões, órgãos endócrinos, coração e pele, cada um dos quais requerendo intervenções clínicas diferentes, por vezes incluindo a cessação da imunoterapia tumoral de salvamento (MARIN-ACEVEDO JA, et al., 2021).

Como foi visto nos estudos, a terapia com inibidores do ponto de controle no câncer gástrico demonstrou presença de efeitos adversos. No estudo KEYNOTE-059- coorte 3, por exemplo, efeitos adversos ocorreram em 77,4% dos pacientes, incluindo fadiga, prurido, pneumonia, colite, sendo que um paciente morreu devido a pneumonite 74 dias após a última dose de pembrolizumabe. No estudo KEYNOTE-61, eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 157 de 294 pacientes (53,4%) tratados com

pembrolizumabe, incluindo fadiga, diminuição do apetite, náusea, diarreia e anemia (BANG YJ, et al., 2019). Novos pontos de controle inibitórios e suas moléculas-alvo, como gene-3 de ativação de linfócitos (LAG-3, CD223), imunoglobulina-3 de células T (TIM-3), moléculas B7(B7-H3 e B7-H4), estão sendo investigados para expandir o uso e a eficácia da terapia existente de inibição de pontos de controle imunológico. Mas o seu desenvolvimento continua a ser um desafio. Muitas vezes, estas novas terapias não são suficientemente potentes para serem utilizadas isoladamente, mas podem potencializar os efeitos da terapia existente. Pesquisas futuras são necessárias para identificar biomarcadores que possam ajudar a selecionar os pacientes que podem se beneficiar mais, ao mesmo tempo que evitam toxicidades significativas (MARIN-ACEVEDO JA, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As opções terapêuticas para o CG evoluíram ao longo do tempo, incorporando abordagens como cirurgia, quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, radioterapia, e mais recentemente, a imunoterapia. Os avanços na imunologia abriram caminho para tratamentos inovadores, como os ICI, oferecendo novas esperanças e desafios para a pesquisa e tratamento do CG. Observa-se que a imunoterapia com o uso de ICI, tais como anti-PD-1, anti-PDL-1, anti-CTLA-4, tem demonstrado resultados satisfatórios em ensaios clínicos, com atividade antitumoral comprovada, perfil de segurança adequado, bem como melhora da sobrevida e queda da mortalidade. Entretanto, ainda apresenta inconvenientes significativos, como a não responsividade em alguns casos e efeitos colaterais indesejáveis. Destaca-se, assim, a importância do uso dos ICI como um arsenal adicional contra o câncer gástrico, sendo que novas pesquisas são necessárias, seja aprimorar o uso desse recurso, quanto para gerenciar as limitações que ainda permeiam a técnica.

REFERÊNCIAS

1. ALSAAB HO, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Frontiers in Pharmacology*, 2017; 8(1):561-72.
2. ABBAS AK, et al. *Imunologia Celular e Molecular*. 10 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023; 632p.
3. BANG YJ, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 2019; 22(4): 828–837.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acessado em: 01 de fevereiro de 2024.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Adenocarcinoma de Estômago, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf. Acessado em: 01 de fevereiro de 2024.
6. FUCHS CS, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 2022; 25 (1):197–206.
7. GULLO I, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*, 2020; 112(3): 166–185.
8. HÖGNER A e MOEHLER M. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Current oncology*, 2022; 29(3):1559–1574.
9. HÖGNER A e THUSS-PATIENCE P. Immune Checkpoint Inhibition in Oesophago-Gastric Carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021; 14(2): 151.
10. HUO G, et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in gastric or gastro-oesophageal junction cancer based on clinical characteristics: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2023; 23(1):143.
11. JIN X, et al. Recent Progress and Future Perspectives of Immunotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13.
12. JOSHI SS e BADGWELL BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021; 71(3): 264–279.

13. JANJIGIAN YY, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 2021; 398(10294): 27-49.
14. KANG YK, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017; 390(10111): 2461–2471.
15. KANG YK, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2021; 39(26): 2903–2913.
16. KANG YK, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2022; 23(2): 234–247.
17. LI X, et al. Research progress in targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer. *Chinese Medical Journal*, 2022; 135(11): 1299–1313.
18. LIU L e DENG W. Gastric Cancer: Innovations in Screening, Diagnosis and Treatment. *Journal of personalized medicine*, 2023; 13(1).
19. MACHLOWSKA J, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(11): 4012.
20. MARIN-ACEVEDO JA, et al. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *Journal of hematology & oncology*, 2021; 14(1): 45.
21. MOGHIMI M, et al. Association of IL-8 -251T>A (rs4073) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on 33 case-control studies. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2020; 57(1): 91–99.
22. PETRYSZYN P, et al. Gastric Cancer: Where Are We Heading? *Digestive Disease*, 2020; 38(4): 280–285.
23. RUSSO AE e STRONG VE. Gastric Cancer Etiology and Management in Asia and the West. *Annual review of medicine*, 2019; 70: 353–367.
24. SEENEEVASSEN L, et al. Gastric Cancer: Advances in Carcinogenesis Research and New Therapeutic Strategies. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(7).
25. SEXTON RE, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer metastasis reviews*, 2020; 39(4): 1179–1203.
26. SHITARA K, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 2020; 6(10): 1571–1580.
27. STEIN A, et al. Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination with Nivolumab and Trastuzumab in Patients with Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 2022; 8(8):1150– 1158
28. SUN S, et al. Identification of AKIRIN2 as a potential biomarker and correlation with immunotherapy in gastric adenocarcinoma by integrated bioinformatics analysis. *Scientific reports*, 2022; 12(1): 8400.
29. TINTELNOT J, et al. Ipilimumab or FOLFOX with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma - the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217). *BMC Cancer*, 2020; 20(1): 503.
30. TAIEB J, et al. Evolution of checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic gastric cancers: Current status and future perspectives. *Cancer treatment reviews*, 2018; 66:104-113.
31. VRÁNA D, et al. From Tumor Immunology to Immunotherapy in Gastric and Esophageal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018; 20(1): 13.
32. WEI SC, et al. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discovery*, 2018; 8(1):1069-1086.
33. XIE J, et al. Immunotherapy of gastric cancer: Past, future perspective and challenges. *Pathology - Research and Practice*, 2021; 218: 53322.
34. ZHAO SL e FANG JY. The Role of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Following Curative Resection for Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Investigation*, 2008; 26(3): 317–325.
35. REIS AP e MACHADO JAN. Imunoterapia no câncer - inibidores do checkpoint imunológico. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(1):72-77.