



Imunoterapia no tratamento das neoplasias colorretais

Immunotherapy in the treatment of colorectal neoplasms

Inmunoterapia en el tratamiento del neoplasias colorrecales

Caroline Brandão Brito¹, Carol Lopes Silva¹, Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva¹, Roberta Rodrigues Ferraz dos Santos¹, Carlos Danilo Cardoso Matos Silva².

RESUMO

Objetivo: Analisar as ações da imunoterapia no combate às células neoplásicas em pacientes com câncer colorretal. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura na qual a busca de dados para embasar a pesquisa foi realizada na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde, usando os descritores: imunoterapia e “neoplasias colorretais”, utilizando o operador booleano AND para favorecer a intersecção dos mesmos. **Resultados:** A imunoterapia é um tratamento que tem por finalidade atuar junto ao sistema imune, estimulando o sistema do próprio paciente, permitindo o reconhecimento e combate das células tumorais, apesar de recente, esse tratamento tem se mostrado eficaz na redução dos tumores e controle da doença. Verificou-se que a imunoterapia apresenta benefícios inovadores no tratamento oncológico, por estar direcionado ao bloqueio do ponto de controle imunológico, sua influência no microambiente tumoral e na inibição do checkpoint imunológico, segundo evidências. **Considerações finais:** Portanto, é possível concluir que a imunoterapia é um tratamento promissor no combate às neoplasias colorretais, por ser direcionado ao sistema imunológico através do uso dos anticorpos monoclonais, apresentando estratégias que se diferem dos tratamentos convencionais, no entanto há necessidade do desenvolvimento de novos estudos voltados para a aplicabilidade dos imunoterápicos.

Palavras-chave: Imunoterapia, Neoplasias colorretais, Microambiente tumoral, Inibidores de checkpoint imunológico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the actions of immunotherapy in combating neoplastic cells in patients with colorectal cancer. **Methods:** This is an integrative review of the literature in which the search for data to support the research was carried out on the Virtual Health Library platform, using the descriptors: immunotherapy and “colorectal neoplasms”, using the Boolean operator AND to favor the intersection of the same. **Results:** Immunotherapy is a treatment that aims to act with the immune system, stimulating the patient's own system, allowing the recognition and combat of tumor cells, despite being recent, this treatment has been shown to be effective in reducing tumors and controlling illness. It was found that immunotherapy presents innovative benefits in cancer treatment, as it is aimed at blocking the immunological checkpoint, its influence on the tumor microenvironment and the inhibition of the immunological checkpoint, according to evidence. **Final considerations:** Therefore, it is possible to conclude that immunotherapy is a promising treatment in the fight against colorectal neoplasms, as it targets the immune system through the use of monoclonal antibodies, presenting strategies that differ from conventional treatments, however there is a need to develop new studies focused on the applicability of immunotherapeutics.

Keywords: Immunotherapy, Colorectal neoplasms, Tumor microenvironment, Immune checkpoint inhibitors.

¹ Universidade Salvador, Feira de Santana – BA.

² Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus - BA.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las acciones de inmunoterapia en el combate de células neoplásicas en pacientes con cáncer colorrectal. **Métodos:** Trata-se de una revisión integrativa de la literatura na qual a busca de datos para embasar a pesquisa foi realizada na plataforma Biblioteca Virtual en Salud, usando os descritors: imunoterapia e “neoplasias colorretais”, utilizando el operador booleano AND para favorecer la intersección dos mesmos. **Resultados:** La inmunoterapia es un tratamiento que tiene por finalidad actuar junto al sistema inmunológico, estimulando el sistema del propio paciente, permitiendo el reconocimiento y combate de las células tumorales, apesar de reciente, esse tratamento que se muestra eficaz en la reducción de los tumores y el control de doença. Verificou-se que a imunoterapia apresenta beneficios innovadores no tratamento oncológico, por estar dirigido al bloqueio do ponto de controle imunológico, sua influencia no microambiente tumoral e na inibição do checkpoint imunológico, segundas evidencias. **Consideraciones finales:** Portanto, es posible concluir que una inmunoterapia es un tratamiento prometedor no combate a las neoplasias colorretais, por ser dirigido al sistema inmunológico a través del uso de anticuerpos monoclonales, presentando estrategias que se diferencian de los tratamientos convencionales, no entanto há necessidade do desenvolvimento de Nuevos estudios voltados para la aplicabilidad de dos inmunoterápicos.

Palabras clave: Inmunoterapia, Neoplasias colorrectales, Microambiente tumoral, Inhibidores de puntos de control inmunológico.

INTRODUÇÃO

A fisiologia celular normal caracteriza-se pela divisão, amadurecimento e morte celular, possibilitando uma renovação das células a cada ciclo, no organismo há formas de crescimento celular controladas e não-controladas: a hiperplasia, metaplasia e displasia são exemplos de crescimento controlado. O câncer se desenvolve quando células anormais deixam de seguir esse processo natural, e passam a dividir-se desordenadamente, acarretando danos no material genético desta célula, que progressivamente irá interferir nos mecanismos responsáveis por proliferação, diferenciação e morte celular (ONUHCIC AC e CHAMMAS R, 2010).

As células normais possuem características que possibilitam a sua identificação pelo sistema imune, porém, quando ocorre uma ruptura dos mecanismos reguladores da multiplicação celular e uma célula começa a crescer e se dividir de maneira desorganizada, sem que seja necessário ao tecido, esta ação resulta na formação de neoplasias (BITTENCOURT AR, 2008). A definição mais aceita de neoplasia é como sendo uma proliferação anormal de tecido que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo, e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro (PÉREZ-TAMAYO R, 1987; ROBBINS SL, et al., 1984).

O câncer colorretal (CCR) é a segunda principal causa de mortalidade relacionada ao câncer nas Américas, segundo dados da Organização Pan-Americana da Saúde (INCA, 2021). Esse câncer pode apresentar sintomas discretos nos pacientes, muitas vezes passando despercebido até que chegue a um estágio avançado da doença, sendo que geralmente se inicia a partir do pólipo adenomatoso. O tempo médio para que o adenoma se desenvolva, cresça e se transforme em tumor é de mais de 10 anos, proporcionando um intervalo de tempo suficiente para que seja detectado, removido e, conseqüentemente, evitando o câncer (HABR-GAMA A, 2005). Embora haja melhorias no que tange ao rastreio e ao diagnóstico precoce dos pacientes com essa comorbidade, a neoplasia colorretal pode ser uma condição de difícil tratamento quando detectado em estágios avançados (INCA, 2021).

Por se tratar de uma patologia que tem aumentado sua incidência nos últimos anos, faz-se necessário pensar em alternativas terapêuticas que provoquem menos efeitos colaterais na população tratada. De acordo com as avaliações epidemiológicas e de genética molecular, o rastreamento deve ser feito de modo personalizado, levando em conta a probabilidade de neoplasia que o indivíduo pode ter (HABR-GAMA A, 2005). Indivíduos com mais de 50 anos e sem outros fatores de risco para CCR geralmente são considerados de Baixo Risco; aqueles com histórico familiar de CCR em parentes de primeiro grau, história de pólipos grandes ou vários pólipos de qualquer tamanho, ou que já tiveram esse câncer com tratamento curativo, são classificados como de Risco Moderado; enquanto aqueles com histórico familiar de CCR hereditário, como

polipose adenomatosa familiar ou câncer colorretal hereditário sem polipose, e/ou com doença inflamatória intestinal, geralmente são considerados de Alto Risco para desenvolver o CCR (INCA, 2021). A forma mais comum de rastreamento para o câncer colorretal em pessoas de baixo e médio risco é a realização anual do teste de sangue oculto nas fezes, com colonoscopia ou retossigmoidoscopia subsequentes para aqueles com resultado positivo. Segundo os estudos científicos atuais, recomenda-se começar o rastreamento para câncer colorretal, com o teste de sangue oculto nas fezes, a partir dos 50 anos de idade (HABR-GAMA A, 2005).

Sabe-se que o tratamento para o câncer depende do estágio da doença, e que está terapia pode ser feita por meio de cirurgia, quimioterapia, imunoterapia e radioterapia. Durante muito tempo a quimioterapia e a radioterapia foram os únicos métodos utilizados para tratar o câncer, sendo que ambos se caracterizam pela destruição das células neoplásicas, por meio de medicamentos ou radiação ionizante. A imunoterapia tem por finalidade atuar junto ao sistema imune, estimulando o sistema do próprio paciente, permitindo que ele reconheça e combata as células tumorais, tornando-o apto a vencer as barreiras imunossupressoras criadas pelas células cancerígenas (FALÇONI JUNIOR AT, et al., 2020).

Os avanços imunoterápicos se baseiam no estímulo do sistema imune por meio de substâncias modificadoras, aumentando a eficiência da resposta dos linfócitos T, ou ainda diminuindo a resposta dos genes inibidores do tumor, promovendo assim a deleção das células neoplásicas (FREIRE, 2019). Sendo assim, o estudo em questão tem como objetivo, analisar as ações da imunoterapia no combate às neoplasias colorretais, uma vez que esse tratamento tem se mostrado eficaz na redução dos tumores e controle da doença, quando combinado à quimioterapia (MARTIN NA, et al., 2015).

Diante do contexto supracitado, faz-se necessário analisar os novos tratamentos para o CCR, visando apresentar uma terapêutica que pode promover o bem-estar dos portadores dessa condição. Portanto, o artigo abordará a seguinte questão: “Quais as ações da imunoterapia no tratamento das neoplasias colorretais?”. A motivação das autoras na produção deste estudo é fomentada pela vivência de ambas, no contexto de estágio, em uma clínica do trato gastrointestinal. Diante da incidência do CCR nas Américas, é imprescindível que a sociedade conheça os meios para o tratamento desta condição, a fim de contribuir para uma melhor qualidade de vida dos portadores do câncer de intestino.

MÉTODOS

O presente estudo possui caráter descritivo, com coleta de dados realizados a partir de dados secundários, através do método de revisão integrativa (RI), onde todo o processo foi realizado por meio de atitude reflexiva, para que o resultado produzido possa trazer contribuições significativas para a construção do conhecimento e a prática assistencial (SOARES CB, et al., 2013). Este método de pesquisa permite a síntese de estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma determinada área de estudo. Dentre as etapas da RI estão: constituir uma hipótese ou questão de pesquisa; amostragem ou busca na literatura; categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (MENDES KDS, et al., 2008).

A procura pelos artigos relacionados à revisão em questão ocorreu durante os meses de março e abril de 2023, no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por apresentar literatura biomédica revisada de forma gratuita e com abrangência internacional, possibilitando acesso facilitado a publicações científicas internacionais. Como estratégias de busca, foram utilizados descritores de assunto contidos nos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS, sendo eles: imunoterapia e “neoplasias colorretais” ambos associados ao operador booleano AND, a fim de favorecer a intersecção dos descritores. É válido salientar que de acordo com o guia rápido de pesquisas na BVS: Ao colocar uma palavra ou termos compostos “entre aspas”, o sistema efetua a busca pela ocorrência exata de tudo que está entre as aspas.

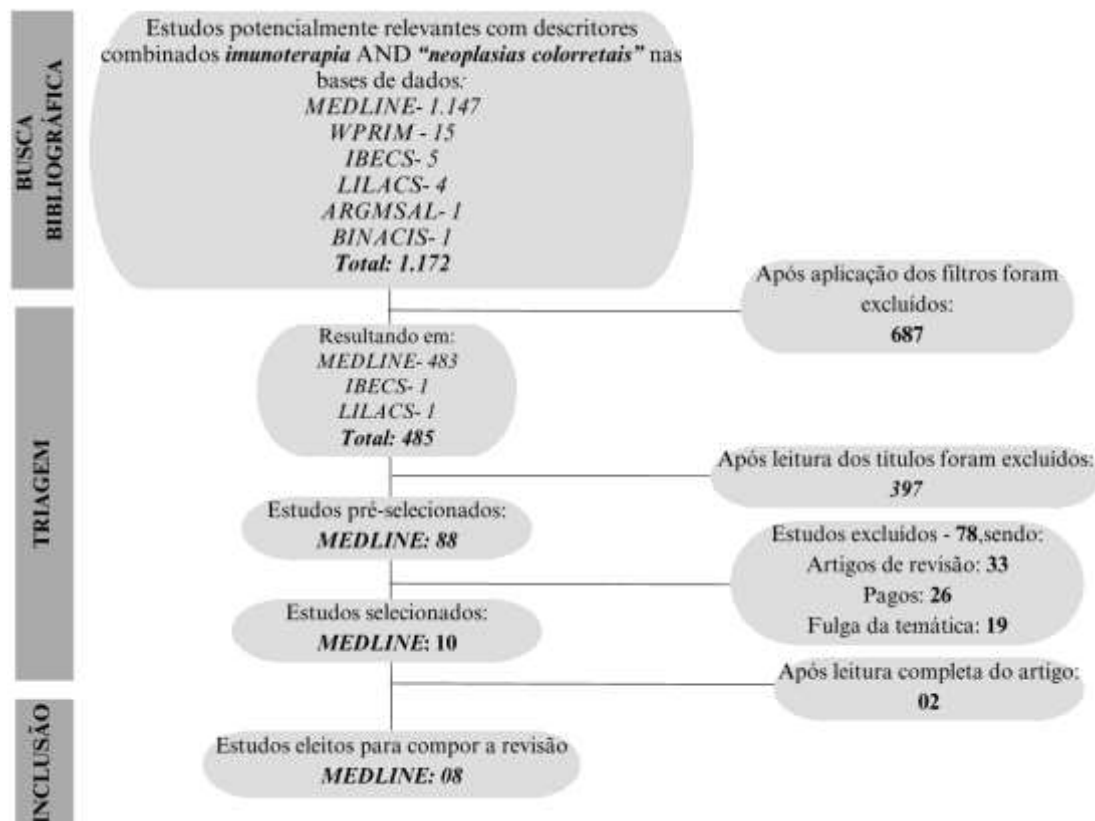
Os critérios de inclusão utilizados para seleção dos artigos foram: textos disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês ou português, estudos de metanálise, ensaios clínicos, gratuitos e o tempo de publicação dos estudos, sendo de 2019 a maio de 2023. Por conseguinte, como critérios de exclusão foram adotados: estudos que não abordam o tema central da pesquisa no resumo, duplicados, incompletos, estudos de caso,

estudo de revisão e projetos terapêuticos singulares. É importante ressaltar que não foi utilizado o descritor Tratamento, apesar de mencionado no título do estudo, após utilizar a associação com imunoterapia, neoplasias colorretais ou ambos, não alcançamos uma quantidade de artigos suficientes para composição da pesquisa, uma vez que realizando-se todas as combinações possíveis foram encontrados estudos direcionadas a todas terapias das neoplasias colorretais, com poucos artigos com foco na imunoterapia, artigos voltados a todas as comorbidades que era utilizada a imunoterapia, sem foco nas neoplasias colorretais, e por conseguinte uma quantidade limitada de artigos que se adequavam aos critérios de inclusão, inviabilizando assim dar seguimento ao desenvolvimento da pesquisa.

Usando os descritores combinados: imunoterapia AND “neoplasias colorretais”, aplicados na plataforma BVS foram encontrados 1.172 artigos, sendo encontrados os seguintes números de artigos em cada base de dados isoladamente: MEDLINE- 1.147, WPRIM - 15, IBECs- 5, LILACS- 4, ARGMSAL- 1 e BINACIS- 1. Após a aplicação dos filtros: textos completos, nos idiomas inglês e português e estudos entre os anos 2019 à 2023, foram excluídos 687, restando 485 artigos, sendo eles MEDLINE- 483, IBECs- 1 e LILACS- 1. É importante frisar que não houve uma limitação de base de dados para compor a revisão, uma vez que a ideia das autoras era abranger o maior número de estudos disponíveis na plataforma BVS.

Após leitura dos títulos foram excluídos 397 estudos, sendo que dos 88 restantes, todos disponíveis na MEDLINE, apenas 10 se adequaram aos critérios de inclusão estabelecidos, uma vez que 33 eram artigos de revisão, 26 pagos e 19 se distanciavam da temática proposta no nosso estudo. Diante disso, obteve-se um resultado de 10 artigos, os quais foram submetidos a um processo de triagem terciária, ou seja, uma leitura mais atenta para elegibilidade, realizando a leitura criteriosa dos estudos, resultando no conjunto de 08 artigos para compor a revisão por apresentarem a abordagem temática escolhida. Parte do percurso metodológico citado encontra-se ilustrado no fluxograma abaixo (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma com percurso metodológico.



Fonte: Brito CB, et al., 2024.

Por se tratar de um estudo de revisão integrativa, não houve a participação de seres humanos, portanto, dispensou-se a submissão desse trabalho ao conselho de ética. As produções científicas utilizadas são de domínio público e garante-se que foram respeitadas as citações dos estudos utilizados como fonte desta pesquisa.

RESULTADOS

Conforme os critérios estabelecidos na metodologia, realizou-se a elaboração de uma tabela, com informações para viabilizar a organização durante o processo de análise dos dados, a qual foi ordenada em ordem cronológica os 8 artigos selecionados, associados à imunoterapia no tratamento do câncer colorretal.

Quadro 1 – Distribuição dos artigos selecionados para o estudo

N	Autores / ano	Principais resultados
1	Chen EX, et al., 2020	Dos 180 pacientes inscritos 179 foram tratados. A taxa de sobrevida global (OS) mediana foi de 6,6 meses para durvalumabe e tremelimumabe e 4,1 meses para BSC. Este estudo propõe que o bloqueio combinado de PD-L1 e CTLA-4 pode prolongar a OS em pacientes com câncer colorretal MSS fortemente pré-tratado.
2	He S, et al., 2020	A síntese dos dados revelou um resultado superior de sobrevida global (OS). E que os inibidores anti-PD-1 são eficazes no tratamento de mCRC; Com relação aos fenótipos moleculares, o inibidor anti-PD-1 apresentam um resultado superior em pacientes dMMR/MSI-H mCRC, o que significa que os pontos de verificação imunológicos (ICIs) podem ser mais adequados para esses pacientes.
3	Hwang WC, et al., 2022	O artigo demonstrou que a inibição de PDL1 pode modificar o microambiente tumoral por induzir a morte celular imunogênica promovendo a ativação imunológica antitumoral baseada em células T. O novo inibido de PDL promoveu a apoptose de células do câncer colorretal, mas não das células da mucosa colônia.
4	Wang OX, et al., 2022	Foi representada uma coorte de pacientes com câncer retal dMMR/MSI-H que atingiram resposta clínica completa após imunoterapia baseada em anti-PD-1 e adotaram a imunoterapia como tratamento de intenção curativa.
5	Hou Y, et al., 2022	A eficácia preditiva da nova assinatura baseada no ciclo de imunidade do câncer no prognóstico de pacientes com câncer colorretal (CCR), essa assinatura pode ser um preditor de resposta a inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), que podem ser útil na identificação de pacientes que se beneficiaram da imunoterapia antitumoral.
6	Sahin IH, et al., 2022	A terapia com inibidores do ponto de checagem imune sozinha tem eficácia limitada para pacientes com câncer colorretal estável por microssatélites.
7	Ma L, et al., 2022	É fundamental, explorar o microambiente tumoral do CCR e remodelar o microambiente imunológico para melhorar as células T infiltrantes. A imunoterapia, com os anticorpos monoclonais, desempenham um papel significativo no tratamento do CCR.
8	Ganesh K, 2022	Pembrolizumab (anticorpo monoclonal anti-PD1) foi estabelecido como o novo padrão de tratamento para o tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático alto microssatélite (MSI-H) - reparo incompatível deficiente (dMMR). Análises espaciais e unicelulares abrangentes de amostras de pacientes identificaram centros imunomoduladores multicelulares distintos em tumores primários do cólon deficientes e proficientes no reparo de incompatibilidade.

Fonte: Brito CB, et al., 2024.

À luz das informações avaliadas no instrumento apresentado, está revisão pretendeu apresentar as ações da imunoterapia no tratamento do CCR, a partir de dados obtidos na íntegra sobre o tema. Para melhor compreensão dos achados, elegeu-se três eixos temáticos, descritos em categorias de análise apresentadas segundo a frequência dos eventos abordados nos estudos selecionados. Nesse sentido, elencou-se três (3) categorias para discussão dos resultados: O bloqueio do ponto de controle imunológico como imunoterapia promissora para o CCR; A influência do microambiente tumoral na ação da imunoterapia e Ação da imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico em pacientes com dMMR/MSI-H e pMMR/MSS.

DISCUSSÃO

O bloqueio do ponto de controle imunológico como imunoterapia promissora para o CCR

A imunoterapia tem como objetivo aumentar ou alterar a capacidade do sistema imunológico para combater as células cancerosas. Este tipo de tratamento, vem se aperfeiçoando ao longo dos anos como alternativa promissora para tratar o CCR, estudos destacam a terapia com inibidores do ponto de controle imunológico utilizando anticorpos PD1, PDL1 e CTLA-4 como opções seguras e específicas para terapêutica do câncer (WANG OX, et al., 2022; HE S, et al., 2020). Os inibidores do ponto de controle imunológico, presentes na célula imunológica, são moléculas que precisam ser ativadas para que a resposta imune seja realizada e são eles que impedem o organismo de ordenar uma resposta imune contra células saudáveis.

Os tratamentos a base de medicamentos imunoterápicos têm como alvo estes pontos de controle, reorganizando a atividade destas células de imunidade para combater o câncer. Alguns tipos de câncer, assim como os que afetam o sistema gastrointestinal, podem interferir nos pontos de controle e impedir que estas células tumorais sejam reconhecidas pelo sistema imune. Consoante aos estudos selecionados, a imunoterapia do câncer atua visando a autopropagação final do ciclo, por mecanismos estimulatórios das células T e a inibição dos pontos de controle imunológico (HOU Y, et al., 2022).

Os PD-1 são proteínas do ponto de verificação nas células T do sistema imune, estas, em geral atuam impedindo que as células T ataquem outras células do corpo, essa ação ocorre quando há ligação entre PD-1 e PDL-1. Como muitas células cancerígenas apresentam a proteína PDL-1 em excesso, este fator acaba permitindo que a célula neoplásica escape do ataque imunológico. As terapias bloqueadoras com Inibidores do PD-1 impedem o acoplamento deste ligante com o seu receptor, permitindo que o sistema imune reconheça as células tumorais.

Alguns dos anticorpos monoclonais apresentados nos estudos, tem como alvo estas proteínas impedindo sua ligação são exemplos: Pembrolizumab e nivolumab com alvo em PD-1; atezolizumab, avelumab e durvalumab alvo em PDL-1 (WANG OX, et al., 2022; HOU Y, et al., 2022; MA L, et al., 2022; GANESH K, 2022). A proteína CTLA-4, presente em algumas células do sistema imune, atua como efeito inibitório da resposta imune, mantendo o sistema controlado. Neste caso, o ipilimumab, anticorpo monoclonal, atua na CTLA-4 impedindo-a de funcionar, dessa forma estimulando a resposta imunológica contra as células cancerígenas, favorecendo a multiplicação das células T e aumentando a capacidade de eliminar o tumor (MA L, et al., 2022).

Os métodos utilizados para avaliar a regressão do tumor do CCR se baseiam no exame digital do reto, teste do nível de antígeno carcinoembrionário sérico (CEA), colonoscopia e ressonância magnética (WANG OX, et al., 2022). Nos estudos há indícios de que a associação entre os inibidores de PD-1 com CTLA-4 prolonga a resposta positiva no tratamento (CHEN EX, et al., 2020; WANG OX, et al., 2022 e MA L, et al., 2022). Entre os avanços deste modelo de imunoterapia, surge a preocupação com os efeitos destas medicações em órgãos sadios, já que diminuem a seletividade da célula de defesa, mantendo-as sempre em alerta, podendo desenvolver doenças autoimunes.

A influência do microambiente tumoral na ação da imunoterapia

O microambiente tumoral é uma associação de células e moléculas solúveis dispersas liberadas pelas células tumorais, são encontrados além da célula neoplásica, também células do estroma, do sistema imunológico e outros tipos de células não tumorais. Diversos estudos têm demonstrado que a eficácia da imunoterapia depende das alterações diretas ou indiretas com os componentes do local onde o tumor se desenvolve. Isso porque, o microambiente tumoral interfere inviabilizando a infiltração dos linfócitos T (MA L, et al., 2022). O tumor pode ser estabelecido com um tecido complexo, onde células normais são cooptadas pelas células cancerosas, perdendo sua homeostase natural. Durante a leitura dos artigos selecionados foi possível identificar que a estratégia em aumentar a infiltração imune no microambiente do tumor, vem sendo testadas a fim de alcançar uma resposta antitumoral no CCR. A identificação dos neoantígenos associados à mutação liberados no ambiente do tumor, são importantes para infiltrar os linfócitos reativos. No CCR com

microssatélite instável (MSS), há uma menor geração destes neoantígenos dificultando a resposta dos imunoterápicos (SAHIN IH, et al., 2022).

Quando o microambiente tumoral desenvolve células capazes de escapar da vigilância imunológica, estas se replicam e adaptam-se. O microambiente do câncer colorretal com MSS hospedam mais macrófagos associados ao tumor, promovendo efeito negativo nos resultados de sobrevida. Outra adaptação relevante, se refere a presença de mutação na proteína APC (células apresentadoras de antígenos) que elimina a atração das células T para o ambiente tumoral (SAHIN IH, et al., 2022).

É notório que, para uma resposta imune antitumoral eficaz com a ação da imunoterapia, é importante o estudo das características do microambiente do tumor, para amadurecer as chances de respostas eficazes no tratamento do CCR. É essencial determinar quais subconjuntos tumorais são mais eficazes e como se beneficiam com as diferentes abordagens.

Ação da imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico em pacientes com dMMR/MSI-H E pMMR/MSS

Após a análise dos artigos selecionados foi encontrado que, no que tange à ação da imunoterapia, o tratamento com ICIs tem apresentado resultados promissores contra o CCR. Entretanto, apesar das respostas positivas do tratamento com ICIs, conforme a maioria dos estudos há associações significativas de que pacientes com dMMR/MSI-H possuem maior resposta à imunoterapia, se comparado à pacientes que não possuem essa alteração (GANESH K, 2022; HE S, et al., 2020; HWANG WC, et al., 2022; MA L, et al., 2022; WANG OX, et al., 2022).

Essa condição está relacionada com uma maior sensibilidade às respostas do bloqueio dos pontos de controle imunológico nos tumores dMMR/MSI-H se comparado aos tumores de MSS. Os tumores com MSI são considerados imunogênicos, em outras palavras eles desencadeiam respostas agressivas do sistema imunológico. Como reação às respostas do sistema imune, o tumor aumenta a expressão dos checkpoints imunológicos (PD-1 e PD-L1) no microambiente tumoral, inativando assim as células de defesa do organismo.

A imunoterapia com inibidores de checkpoint atua diretamente neste viés, uma vez que os ICIs previnem a inibição dos linfócitos T (HE S, et al., 2020). Quando há expressão de checkpoints, há uma maior chance de os ICIs atuarem, o que torna o tumor com MSI-H um ótimo alvo para esse tratamento. Diferentemente dos tumores com dMMR/MSI-H, a ação da imunoterapia com inibidores do ponto de controle imunológico não tem se mostrado eficaz no tratamento de pacientes com pMMR/MSS. Esse fraco efeito antitumoral pode ser decorrente da sua capacidade reduzida de provocar uma resposta imune (HE S, et al., 2020).

Até o momento, os estudos apresentam benefícios clínicos limitados ou inexistentes da terapia com ICIs para pacientes com estabilidade de microssatélites (SAHIN IH, et al., 2022). Entretanto, um outro estudo sugere que o bloqueio de PD-L1 e CTLA-4 com durvalumage e tremelimumabe pode prolongar a sobrevida global (OS) em pacientes com CCR com MSS fortemente pré-tratado (CHEN EX, et al., 2020).

Diante das informações supracitadas, é válido ressaltar que CCR com instabilidade de microssatélites é um subtipo de câncer que representa apenas 10% a 20% de todos os CCR, enquanto o câncer com estabilidade de microssatélites corresponde ao subtipo mais representado de neoplasias colorretais (WANG OX, et al., 2022). Tendo em vista as altas taxas de mortalidade dos indivíduos acometidos pelas neoplasias, destacando-se as neoplasias colorretais, é evidente a importância da evolução de novos tratamentos desta condição.

A utilização dos anticorpos monoclonais, vem demonstrando uma ação satisfatória, inclusive em tipos refratários ao tratamento convencional. É evidente que, a supressão do sistema imunológico é a provável causa da falha do tratamento padrão para as neoplasias, desta forma, a resposta imune apresenta relevância na terapia do câncer. Os inibidores de CTLA4 e PD-1 ou PDL-1 representam melhores efeitos antitumorais, no entanto, novas pesquisas são necessárias para explorar a segurança e consequências clínicas da longa duração do tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da imunoterapia elucidar uma nova estratégia de tratamento, apenas 15% dos tumores apresentaram boas respostas a esta terapia. Sendo assim, há uma necessidade da detecção precoce do tumor e o microambiente ao qual está estabelecido, para identificar pacientes com potencial de se beneficiar da imunoterapia. Com o avanço destes estudos, há esperança de que a imunoterapia contra o câncer possa se nivelar, beneficiando cada vez mais pacientes. Logo, reconhece-se a necessidade da realização de mais estudos voltados para a aplicabilidade dos imunoterápicos que possam contribuir para a implementação de estratégias baseadas em evidências que visem a promoção da saúde do paciente e a melhoria da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. BITTENCOURT AR, et al. Ações de enfermagem no controle do câncer. INCA, 2008. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acoes_enfermagem_controle_cancer.pdf. Acesso em: 06 abril de 2023.
2. CHEN EX, et al. Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. *JAMA oncologia*, 2020; 6(6): 831-838.
3. FALÇONI JUNIOR AT, et al. Imunoterapia - uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer. *Rev Med*, 2020; 99(2): 148-155.
4. FREIRE D. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. *Ciencia e cultura*, São Paulo, 2019; 71(4): 13-15.
5. GANESH K. Otimizando a imunoterapia para câncer colorretal. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2023; 19(2): 93-94.
6. HABR-GAMA A. Câncer colorretal: a importância de sua prevenção. *Arq Gastroenterol*, 2005; 42(1): 2-3.
7. HE S, et al. Eficácia da imunoterapia com inibidor de PD-1 no câncer colorretal: uma meta-análise. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2020; 9(18): 1285-1292.
8. HOU Y, et al. Análise abrangente de uma assinatura baseada no ciclo de imunidade ao câncer para prever o prognóstico e a resposta à imunoterapia em pacientes com câncer colorretal. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13.
9. HWANG WC, et al. A inibição da fosfolipase D1 induz a morte celular imunogênica e potencializa a imunoterapia do câncer no câncer colorretal. *Medicina Experimental e Molecular*, 2022; 54(9): 1563-1576.
10. INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: INCA, 1990; 3.
11. INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021.
12. MA L, et al. Análise visual da imunoterapia do câncer colorretal: uma análise bibliométrica de 2012 a 2021. *Frontiers in immunology*, 2022.
13. MARTIN NA, et al. Um modelo matemático de câncer com quimioterapia e imunoterapia. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, 2015; 3(1).
14. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 2008; 17: 758-764.
15. ONUCHIC AC e CHAMMAS R. Câncer e microambiente tumoral. *Rev de Medicina*, 2010; 89(1): 21-31.
16. PÉREZ-TAMAYO R. Introducción a la patologia. Buenos Aires, Médica Panamericana, 1987; 3.
17. ROBBINS SL, et al. Basic pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1984; 3.
18. SAHIN IH, et al. Imunoterapia para cânceres colorretais estáveis com microssatélites: desafios e novos caminhos terapêuticos. *Sociedade Americana de Oncologia Clínica*, 2022; 42: 242-253.
19. SOARES CB, et al. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2014; 48: 335-345.
20. WANG Q, et al. Imunoterapia baseada em anti-PD-1 como tratamento de intenção curativa em câncer retal dMMR/MSI-H: um estudo de coorte multicêntrico. *European Journal of Cancer*, 2022; 174: 176-184.