

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

ANDRE TORRES GARCIA
LÍVIA SCHULTZ CORCINO FREITAS
LUCAS BONNA COSTA

**EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM PEMBROLIZUMABE EM
TUMORES COM DEFICIÊNCIA NO SISTEMA MISMATCH REPAIR
(MMR): Uma revisão integrativa**

VITÓRIA
2024

ANDRE TORRES GARCIA
LÍVIA SCHULTZ CORCINO FREITAS
LUCAS BONNA COSTA

**EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM PEMBROLIZUMABE EM
TUMORES COM DEFICIÊNCIA NO SISTEMA MISMATCH REPAIR
(MMR): Uma revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Me. Priscila Pinto e Silva dos Santos

VITÓRIA
2024

ANDRE TORRES GARCIA
LIVIA SCHULTZ CORCINO FREITAS
LUCAS BONNA COSTA

**EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM PEMBROLIZUMABE EM
TUMORES COM DEFICIÊNCIA NO SISTEMA MISMATCH REPAIR
(MMR): Uma revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 01 de novembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **PRISCILA PINTO E SILVA DOS SANTOS**
Data: 10/11/2024 14:05:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me Priscila Pinto e Silva dos Santos – Mestre em Doenças Infecciosas
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
 **QUEZIA SILVA ANDERS**
Data: 10/11/2024 14:18:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra Quézia Silva Anders – Doutora em Ciências Fisiológicas
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Interna)

Documento assinado digitalmente
 **BRUNO GUIMARAES MARCARINI**
Data: 10/11/2024 17:17:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr Bruno Guimarães Marcarini
Médico Geneticista
(Banca Externa)

RESUMO

Introdução: Este estudo avalia a eficácia da imunoterapia com inibidores de PD-1, como o pembrolizumabe, em cânceres avançados associados à deficiência no sistema de reparo de incompatibilidades do DNA (dMMR) e à alta instabilidade de microssatélites (MSI-H).

Método: Foi conduzida uma revisão sistemática utilizando seis bases de dados (Medline, BVS/VHL, Cochrane, Scopus, Web of Science e Science Direct) para identificar artigos sobre o tratamento de pacientes com pembrolizumabe e mutação de reparo de erros (MMR). A estratégia de busca incluiu descritores selecionados do Medical Subject Headings (MeSH). A pesquisa foi realizada de 15 de agosto a 15 de setembro de 2024, e os resultados foram gerenciados com o EndNote para remoção de duplicatas. Foram incluídos artigos com texto completo disponíveis que avaliavam pacientes tratados com pembrolizumabe e com alteração de MMR, excluindo revisões, resumos, estudos em organismos não humanos e artigos indisponíveis. extração de dados seguiu um formulário desenvolvido pelos autores, abrangendo informações básicas do estudo, características dos pacientes e detalhes da terapia, conforme o protocolo PRISMA.

Resultados: A revisão demonstrou que pacientes com tumores dMMR ou MSI-H, especialmente em cânceres colorretais, apresentaram uma taxa de sobrevida livre de progressão (PFS) significativamente maior do que aqueles sem essas mutações. Esses pacientes também mostraram uma maior sobrevida global (OS), com alguns estudos relatando uma OS não alcançada durante o acompanhamento, refletindo um impacto clínico positivo da imunoterapia nesses subgrupos. Além do perfil genético, a carga mutacional tumoral (TMB) emergiu como um fator importante para a resposta ao tratamento. Pacientes com alta TMB, como os com câncer de pulmão de células não pequenas, tendem a responder melhor à imunoterapia, independentemente do tipo de mutação dMMR ou MSI-H. A combinação de terapias, como o uso de pembrolizumabe com enzalutamida para câncer de próstata resistente à castração, também foi analisada e demonstrou melhorar os desfechos clínicos, prolongando a sobrevida dos pacientes. No entanto, a resposta à imunoterapia não foi uniforme, e fatores como o microambiente tumoral, infiltração linfocitária e expressão de PD-L1 influenciaram a eficácia do tratamento. Observou-se que a continuidade da imunoterapia por períodos prolongados, como até dois anos, foi crucial para o controle da doença, principalmente em cânceres mais agressivos. Em contraste, pacientes com baixa infiltração de células T ou tumores sem mutações específicas não mostraram os mesmos benefícios clínicos.

Conclusão: A heterogeneidade das respostas terapêuticas entre os diferentes tipos de câncer sugere que a personalização do tratamento com base no perfil

molecular é fundamental para otimizar os resultados. O estudo conclui que a identificação de biomarcadores, como a MSI-H e o dMMR, deve ser integrada às estratégias terapêuticas para melhorar a seleção de pacientes e maximizar os benefícios da imunoterapia.

Palavras-Chave: 1. Instabilidade de microssatélites. 2. Inibidores de Checkpoint Imunológico. 3. Terapia com Anticorpos Monoclonais

ABSTRACT

Introduction: This study evaluates the efficacy of immunotherapy with PD-1 inhibitors, such as pembrolizumab, in advanced cancers associated with defects in the DNA mismatch repair (dMMR) system and high microsatellite instability (MSI-H). **Method:** A systematic review was conducted using six databases (Medline, BVS/VHL, Cochrane, Scopus, Web of Science, and Science Direct) to identify articles on the treatment of patients with pembrolizumab and MMR alterations. The search strategy included descriptors selected from the Medical Subject Headings (MeSH). The research was carried out from August 15 to September 15, 2024, and the results were managed using EndNote to remove duplicates. Articles were included if they had full text available, evaluated patients treated with pembrolizumab, and had MMR alterations, excluding reviews, abstracts, studies in non-human organisms, and unavailable articles. Data extraction followed a form developed by the authors, encompassing basic study information, patient characteristics, and therapy details, according to the PRISMA protocol. **Results:** The review demonstrated that patients with dMMR or MSI-H tumors, especially in colorectal cancers, exhibited a significantly higher progression-free survival (PFS) rate compared to those without these mutations. These patients also showed improved overall survival (OS), with some studies reporting an OS that was not reached during follow-up, reflecting a positive clinical impact of immunotherapy in these subgroups. In addition to the genetic profile, tumor mutational burden (TMB) emerged as an important factor for treatment response. Patients with high TMB, such as those with non-small cell lung cancer, tend to respond better to immunotherapy, regardless of the type of dMMR or MSI-H mutation. The combination of therapies, such as using pembrolizumab with enzalutamide for castration-resistant prostate cancer, was also analyzed and demonstrated improved clinical outcomes, prolonging patient survival. However, the response to immunotherapy was not uniform, with factors such as tumor microenvironment, lymphocytic infiltration, and PD-L1 expression influencing treatment efficacy. It was noted that the continuation of immunotherapy for extended periods, such as up to two years, was crucial for disease control, especially in more aggressive cancers. In contrast, patients with low T-cell infiltration or tumors without specific mutations did not show the same clinical benefits. **Conclusion:** The heterogeneity of therapeutic responses among different cancer types suggests that treatment personalization based on molecular profiles is essential for optimizing outcomes. The study concludes that identifying biomarkers such as MSI-H and dMMR should be integrated into

therapeutic strategies to improve patient selection and maximize the benefits of immunotherapy.

Keywords: 1. Microsatellite instability. 2. Immune checkpoint inhibitors. 3. Monoclonal antibodies.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM	Ataxia-telangiectasia mutada
BRAF	Proteína serina/treonina quinase B-Raf
CNS	Tumores do sistema nervoso central
CRC	Câncer colorretal
CPNPC	Câncer de pulmão de não pequenas células
dMMR	Deficiência no sistema de reparo de incompatibilidades do DNA
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FANCA	Anemia de Fanconi, grupo A
HNPCC	Câncer colorretal hereditário não poliposo
MeSH	Medical Subject Headings
MLH1	MutL homólogo 1
MMR	Sistema de reparo de incompatibilidades do DNA
MSH2	MutS Homólogo 2
MSH6	MutS Homólogo 6
MSI-H	Alta instabilidade de microssatélites
OS	Sobrevida global
PD-1	Receptor de morte programada 1
PDL-1	Ligante de morte programada 1
PDL-2	Ligante de morte programada 2
PFS	Taxa de sobrevida livre de progressão
POLE	Polimerase épsilon
pMMR	Sistema de reparo de incompatibilidades do DNA proficiente
PMS2	Pós-Meiose 2

PRISMA	Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
SCNEC	Carcinoma neuroendócrino de pequenas células do trato genital
TMB	Carga mutacional tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 MÉTODO	13
3 RESULTADOS	15
4 DISCUSSÃO	27
5 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A imunoterapia emergiu como uma abordagem promissora no tratamento de neoplasias malignas, especialmente em tumores com deficiência nos mecanismos de reparo de incompatibilidades do DNA (MMR) e alta instabilidade de microssatélites (MSI). Essas características genéticas servem como biomarcadores preditivos para o uso de inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e nivolumabe, que atuam bloqueando o receptor de morte programada 1 (PD-1). A inibição dessa via restaura a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais, que anteriormente escapariam da vigilância imunológica. Esta classe de fármacos é especialmente eficaz em pacientes com câncer avançado ou metastático que apresentam resistência a terapias convencionais, como quimioterapia e radioterapia (LE *et al.*, 2015).

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG4, projetado para inibir especificamente a via do PD-1. Ao se ligar ao PD-1 nas células T, o pembrolizumabe impede que os ligantes PD-L1 e PD-L2, expressos pelas células tumorais, ativem essa via inibitória, permitindo que as células T permaneçam ativas contra o tumor. A administração é realizada por via intravenosa, geralmente em doses fixas de 200 mg a cada três semanas, ou conforme o peso corporal. O fármaco apresenta uma meia-vida prolongada de cerca de 22 dias, o que sustenta sua administração em intervalos relativamente longos. Sua eliminação ocorre principalmente via catabolismo proteico, não sendo necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O pembrolizumabe demonstrou eficácia significativa em tumores sólidos com alta carga mutacional e em neoplasias associadas à deficiência de MMR, sendo aprovado para uso em diferentes tipos de câncer, como melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células e câncer colorretal com MSI-H (RIBAS, 2012; GANDHI *et al.*, 2018).

A síndrome de Lynch, também denominada câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC), é uma das síndromes hereditárias mais prevalentes associadas ao risco aumentado de câncer. Pacientes com essa síndrome possuem mutações germinativas nos genes MMR, como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, que resultam em alta instabilidade de microssatélites e predisposição para o desenvolvimento de tumores no trato gastrointestinal e ginecológico, entre outros. A deficiência nos mecanismos de reparo de incompatibilidade (dMMR) torna esses tumores altamente imunogênicos, o que explica a eficácia dos inibidores de PD-1, como pembrolizumabe, nesses pacientes. O tratamento com pembrolizumabe pode aumentar

substancialmente a sobrevida em pacientes com síndrome de Lynch e tumores MSI-H, representando uma estratégia terapêutica eficaz para aqueles com doença metastática ou refratária (VOGELSTEIN *et al.*, 2013; JACOB *et al.*, 2016).

Pacientes com mutações nos genes de reparo de DNA, como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, têm demonstrado uma resposta favorável à imunoterapia com inibidores de PD-1. Essas mutações promovem instabilidade genômica, resultando na geração de neoantígenos que são identificados pelas células T, facilitando a resposta imunológica contra as células tumorais. Estudos clínicos revelam que pacientes com tumores MSI-H/dMMR têm taxas de resposta objetiva significativamente superiores em comparação a pacientes sem essas mutações, tornando esses tumores candidatos ideais para o tratamento com pembrolizumabe (KUNKEL *et al.*, 2017; LE *et al.*, 2015).

A incidência crescente de cânceres relacionados a mutações nos genes de MMR, como câncer colorretal, câncer endometrial e câncer de próstata, enfatiza a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes. Esses tipos de câncer frequentemente são diagnosticados em estágios avançados e mostram pouca resposta a terapias convencionais. Nesse contexto, a imunoterapia oferece uma alternativa com potencial para melhorar os desfechos clínicos, prolongando a sobrevida dos pacientes e proporcionando melhor controle da doença (KANG *et al.*, 2017; BRADLEY *et al.*, 2017).

Além disso, a carga mutacional tumoral (TMB) tem sido amplamente estudada como um marcador de resposta à imunoterapia. Tumores com alta TMB tendem a gerar mais neoantígenos, o que pode aumentar a eficácia dos inibidores de PD-1. Estudos indicam que pacientes com tumores de alta TMB, como fumantes com câncer de pulmão, tendem a ter melhores respostas à imunoterapia. A avaliação da TMB, juntamente com outros biomarcadores, como a expressão de PD-L1, permite uma abordagem personalizada do tratamento oncológico, melhorando os resultados clínicos (HELLMANN *et al.*, 2018; YARCHOAN *et al.*, 2017).

Entretanto, a resposta à imunoterapia nem sempre é uniforme entre os pacientes, mesmo aqueles que compartilham características moleculares semelhantes. Fatores como a infiltração linfocitária no microambiente tumoral e a expressão de PD-L1 são determinantes cruciais na eficácia do tratamento. Pacientes com baixa infiltração de células T nos tumores podem

apresentar uma resposta mais limitada à imunoterapia, mesmo quando os marcadores genéticos sugerem uma alta probabilidade de sucesso (THOMAS *et al.*, 2016).

Outro aspecto relevante no tratamento oncológico atual é a combinação de terapias. A combinação de inibidores de PD-1, como o pembrolizumabe, com outros agentes terapêuticos, como quimioterapia ou inibidores de outras vias moleculares, tem sido investigada em ensaios clínicos e pode amplificar a resposta ao tratamento. No entanto, os resultados ainda são variados, e a eficácia dessas combinações depende das características moleculares do tumor e da condição clínica do paciente (GANDHI *et al.*, 2018).

Diante desse cenário, a presente revisão busca analisar os estudos mais recentes sobre a eficácia dos inibidores de PD-1, especialmente pembrolizumabe, em pacientes com câncer avançado associado a deficiências de MMR e MSI-H, identificando os principais fatores que influenciam a resposta ao tratamento e os desfechos clínicos.

2 MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura utilizando seis bases de dados para a busca de artigos: Medline (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/VHL), Cochrane, Scopus, Web of Science e Science Direct.

A busca foi feita com descritores selecionados a partir do Medical Subject Heading (MeSH), as palavras-chave foram selecionadas dos termos índices e seus sinônimos. A estratégia de busca utilizada foi: ("Mismatch repair" OR MMR OR MSI OR "microsatellite instability" OR "lynch syndrome" OR "HNPCC" OR "Hereditary non-polypoid colorectal cancer") AND ("somatic mutation" OR "germline mutation") AND (pembrolizumab OR "Anti PD-1") para todas as bases de dados, exceto a Science direct, devido à limitação no número de descritores, sendo utilizada a estratégia de busca: ("Mismatch repair" OR "microsatellite instability" OR "lynch syndrome" OR "HNPCC" OR "Hereditary non-polypoid colorectal cancer") AND ("somatic mutation" OR "germline mutation") AND (pembrolizumab OR "Anti PD-1"), no Science Direct foi aplicado o filtro “research article”.

A busca foi realizada nos períodos de 15 de agosto de 2024 a 15 de setembro de 2024. Foi utilizado o gerenciador de referências EndNote para remover duplicatas. Critérios de inclusão foram: ser artigos com texto completo disponível que avaliaram pacientes tratados com pembrolizumabe e possuíam mutação de MMRS e ser um *research article*. Como critério de exclusão: ser revisões, resumos, protocolos, pôsteres, cartas, assim como estudos realizados em organismos não humanos, artigos que avaliaram presença de tumores com MSI sem avaliar o MMRS e artigos com texto completo indisponível. Não limitamos a busca em relação ao ano de publicação ou língua.

Os artigos foram selecionados para a leitura de texto completo mediante os critérios de elegibilidade, pela leitura de título e resumo. As buscas e seleção por título e resumo foram realizadas de forma independente por 2 pesquisadores, em caso de conflito sobre algum artigo um terceiro pesquisador decidia se o artigo seria incluído ou não selecionado para a leitura de texto completo. Os textos selecionados para leitura de texto completo foram divididos igualmente entre os pesquisadores.

A extração de dados utilizou formulário desenvolvido pelos autores, cobrindo: informações básicas do artigo, como primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, número de

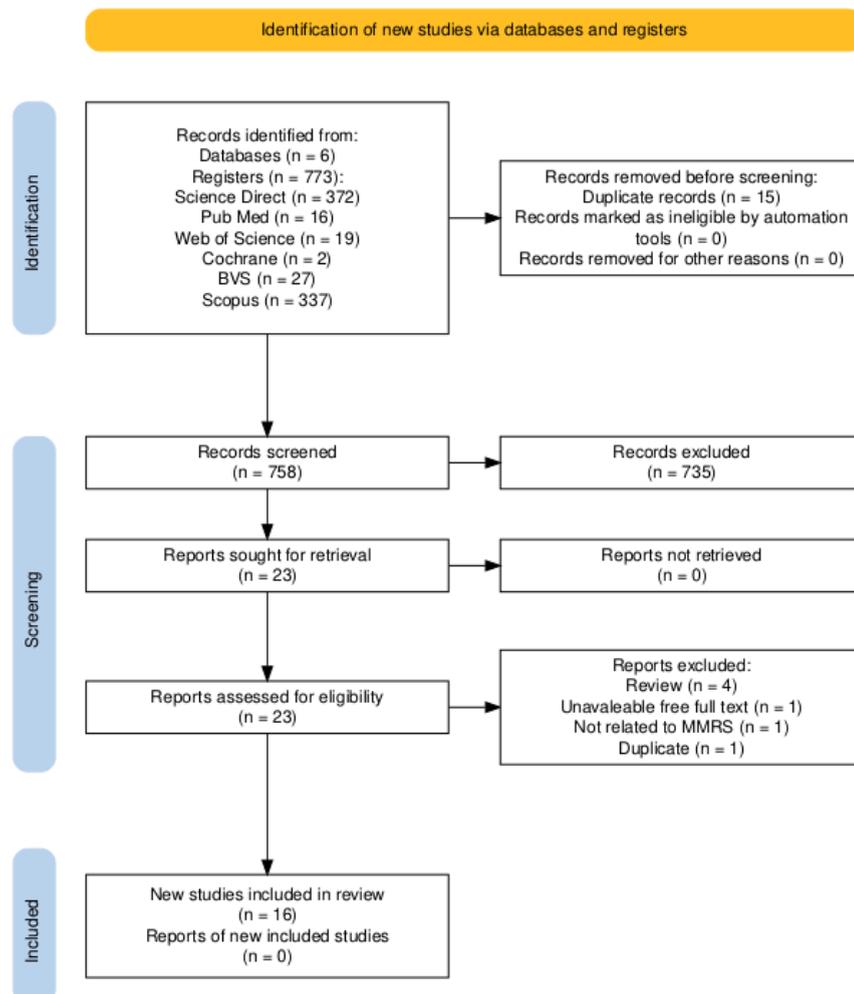
pacientes casos e controles, idade média e gênero, tipo histológico do tumor, situação clínica dos pacientes e tipo de mutações, fármaco utilizado, dose, frequência e duração da terapia, e desfechos principais.

Para identificar, selecionar, analisar, avaliar e sintetizar os estudos, utilizamos o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

3 RESULTADOS

Após a busca inicial foram encontrados 773 artigos, 372 Science Direct; 19 Web of Science; 16 PubMed; 27 BVS; 337 Scopus; 2 Cochrane. Após a eliminação de duplicatas restaram 758 artigos, selecionados para leitura de título e resumo. Após a leitura de título e resumo restaram 23 artigos para leitura de texto completo, sendo eliminados 4 artigos por se tratarem de artigos de revisão, 1 artigo por texto indisponível, 1 artigo por não avaliar alterações no MMRS e 1 artigo por ser duplicata restando 16 artigos para análise (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma mostrando a busca sistemática da literatura e o procedimento de triagem seguindo os itens de relato preferenciais para revisões sistemáticas (PRISMA).



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Foram analisados 16 estudos sobre a eficácia da terapia com inibidores de PD-1 em diferentes tipos de câncer associados a deficiências de reparo de erros de incompatibilidades (MMR) e

instabilidade de microssatélites (MSI), abrangendo desde a análise da mutação tumoral e sua relação com a resposta à terapia, até a eficácia do pembrolizumabe em diferentes contextos, como câncer colorretal e câncer endometrial. O conjunto de estudos incluiu sete ensaios clínicos de fase 2, quatro estudos de coorte retrospectivos, dois estudos observacionais, dois estudos de casos e um estudo de caso retrospectivo. Os anos dos estudos variam de 2015 a 2023, destacando a crescente atenção dada a esses biomarcadores como preditores de resposta ao tratamento.

A análise das características dos estudos incluídos na revisão sistemática mostrou que a maioria não utilizou randomização ou cegamento. Um único estudo utilizou randomização. Os critérios de inclusão variaram entre os estudos, abrangendo pacientes com diferentes tipos de neoplasias. Em todos os casos, os tumores apresentavam deficiências nos mecanismos de reparo de incompatibilidades do DNA (MMR) ou alta instabilidade de microssatélites (MSI). Dentre os critérios de exclusão, destacaram-se a exclusão de pacientes que haviam recebido tratamentos imunoterápicos prévios, pacientes com metástases em locais não ressecáveis ou que pudessem interferir nos desfechos clínicos, e casos de mutações genéticas não relacionadas ao MMR ou MSI.

Os estudos incluídos na revisão abrangeram amostras de pacientes com diferentes tipos de câncer, focando na presença ou ausência de deficiência no sistema de reparo de incompatibilidades do DNA (MMR). Entre os casos avaliados, os tipos de câncer mais prevalentes foram câncer colorretal (CRC) (26,1%, n = 173, 5 artigos), câncer de próstata (10%, n = 66, 3 artigos), câncer de pulmão de células não pequenas (5,1%, n = 34, 1 artigo), câncer gástrico (6,5%, n = 43, 3 artigos), colangiocarcinoma (4,7%, n = 31, 2 artigos), adenocarcinoma retal (5,4%, n = 36, 3 artigos), câncer pancreático (3,8%, n = 25, 2 artigos), câncer endometrial (11,3%, n = 75, 3 artigos), câncer de intestino delgado (3,5%, n = 23, 2 artigos), carcinoma neuroendócrino de pequenas células do trato genital inferior (1,1%, n = 7, 1 artigo) e tumores do sistema nervoso central (5,6%, n = 37, 2 artigos). Outros tipos de câncer incluídos foram câncer ovariano (2,3%, n = 15, 1 artigo), câncer cervical (0,9%, n = 6, 1 artigo), sarcoma (1,4%, n = 9, 1 artigo), tumor neuroendócrino (1,1%, n = 7, 1 artigo), câncer de mama (0,8%, n = 5, 1 artigo), câncer de tireoide (0,8%, n = 5, 1 artigo), câncer urotelial (0,8%, n = 5, 1 artigo), câncer adrenocortical (0,8%, n = 5, 1 artigo), mesotelioma (0,6%, n = 4, 1 artigo), câncer de pulmão de pequenas células (0,6%, n = 4, 1 artigo) e câncer renal (0,5%, n = 3, 1 artigo), tumores sólidos fora do sistema nervoso central (1,7%, n = 11, 1

artigo), malignidades hematológicas (0,5%, n = 3, 1 artigo), adenocarcinoma ductal pancreático (4,7%, n = 31, 1 artigo). O total de pacientes foi n = 663 (Quadro 1).

Quadro 1: Características principais dos estudos incluídos na revisão.

ID	Autor e Ano	Desenho do estudo	Casos	Controles	Idade média	Gênero
1	Le <i>et al.</i> (2015)	CT de fase dois	11 pts com CRC com dMMR e 9 pts com outros tipos de câncer com dMMR	21 pts com CRC sem deficiência de MMR	46 anos para CRC dMMR 61 anos para CRC pMMR 7 anos para outros cânceres dMMR	45% F 56% M
2	Chae <i>et al.</i> (2018)	CS retrospectivo	34 pts	NC	64,5 anos	59,8% F 40,2% M
3	Patel <i>et al.</i> (2018)	CC	2 pts	NC	41 anos	50% F 50% M
4	Abida <i>et al.</i> (2019)	Série de casos retrospectiva	32 pts com câncer de próstata MSI-H/dMMR	NC	65,6 anos	100% M
5	Marabelle <i>et al.</i> (2019)	CT de fase dois, multicêntrico, não randomizado e aberto	233 pts com câncer não colorretal MSI-H/dMMR	NC	60 anos	58,8% F 41,2% M
6	Wang <i>et al.</i> (2019)	OS e comparativo de casos	15 casos de CRC com mutações somáticas duplas	79 controles (20 casos de SL + 20 casos com hipermetilação de <i>MLH1</i> + 39 casos com pMMR).	Casos com mutações duplas: 54,6 anos. Controles com SL: 48,2 anos. Controles com <i>MLH1</i> metilado: 61,5 anos	Casos com mutações duplas: 66,7% M, 33,3% F Casos controle não informado
7	Frumovitz <i>et al.</i> (2020)	CT de fase dois, aberto, não randomizado.	Sete pts com SCNEC do trato genital inferior recorrente ou metastático	NC	41 anos	100% F
8	Graff <i>et al.</i> (2020)	CT de fase dois, braço único.	28 pts	NC	72 anos	100% M
9	Chida <i>et al.</i> (2021)	RS	45 pts	NC	68 anos	62,22% M 37,77% F
10	Bellone <i>et al.</i> (2021)	CT de fase dois, aberto, de braço único	24 pts com CE recorrente MSI-H	NC	NI	100% F
11	Das <i>et al.</i> (2022)	OS de base de registros	38 pts pediátricos que desenvolveram 45 tumores	NC	12,1 anos para pts com dMMR constitucional, 15,7 anos para pts com SL	NI

12	Wang <i>et al.</i> (2022)	CS retrospectivo multicêntrico.	19 pts	NC	48 anos	52,6% M 47,4% F
13	Cercek <i>et al.</i> (2022)	CT de fase dois, prospectivo, não controlado	16 pts tratados com dostarlimab	NC	54 anos (26 - 78 anos)	62% F 38% M
14	Hu <i>et al.</i> (2022)	CT de fase dois, aberto, paralelo, não comparativo, randomizado	34 pts divididos entre os grupos: toripalimab + celecoxib (n=18) e toripalimab monoterapia (n=16)	NC	53 anos	53% M 47% F
15	Taïeb <i>et al.</i> (2023)	RS, multicêntrico e internacional	31 pts com adenocarcinoma pancreático avançado MSI/dMMR	NC	62,1 anos	54,8% M 45,2% F
16	Yu <i>et al.</i> (2023)	RS	75 pts com LS e CRC	NC	39 anos	66,7% M 33,3% F

Legenda: CT: ensaio clínico, pts: pacientes, CRC: carcinoma colorretal, MMR: *mismatch repair*, dMMR: *mismatch repair* deficiente, pMMR: *mismatch repair* proficiente, F: feminino, M: masculino, CS: estudo de coorte, NC: Não houve grupo controle, CC: estudo de caso clínico, MSI-H: instabilidade de microssatélites elevada, OS: estudo observacional, LS: síndrome de Lynch, RS: estudo retrospectivo, SCNEC: carcinoma neuroendócrino de pequenas células, NI: Não informado; MSI: instabilidade de microssatélites, CE: câncer de endométrio.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

A distribuição de gênero nas amostras variou de acordo com o tipo de câncer avaliado, refletindo uma ligeira predominância masculina. Nos estudos de câncer de próstata, como esperado, 100% dos pacientes eram do sexo masculino (ID 4, ID 8). No câncer colorretal (CRC), a distribuição foi mais equilibrada em Le *et al.* (2015), 45% dos pacientes com CRC eram do sexo feminino e 55% do sexo masculino (ID 1), enquanto em Wang *et al.* (2019), 33,3% eram do sexo feminino e 66,7% masculino (ID 6), e no estudo de Hu *et al.* (2022), a proporção foi de 47% mulheres e 53% homens (ID 14) (Quadro 1).

Para os cânceres do trato genital inferior, como o carcinoma neuroendócrino de pequenas células do trato genital (SCNEC), a amostra era composta exclusivamente por mulheres (ID 7), o que também se repetiu nos casos de câncer endometrial (ID 5 e ID 10), com 100% de pacientes do sexo feminino. Em cânceres pediátricos, especificamente nos tumores do sistema nervoso central (CNS), a proporção de gênero não foi especificada em detalhes (ID 11). Entretanto, em outros tipos de câncer, como o adenocarcinoma retal (ID 12 e ID 13), a distribuição de gênero variou: no estudo de Cercek *et al.* (2022), 62% dos pacientes eram do sexo feminino e 38% masculino, enquanto em Wang *et al.* (2022), 52,6% eram homens e 47,4% mulheres. Nos estudos de câncer de pulmão de não pequenas células (ID 2),

observou-se uma predominância feminina, com 59,8% de mulheres e 40,2% de homens (Quadro 1).

A média de idade dos pacientes variou amplamente entre os diferentes estudos, refletindo a heterogeneidade dos tipos de câncer avaliados e as populações envolvidas. Nos casos de câncer colorretal (CRC), observou-se uma diferença significativa entre os pacientes com deficiência de MMR (dMMR) e aqueles com MMR proficiente (pMMR). Em Le *et al.* (2015), a idade média foi de 46 anos para os pacientes com dMMR e 61 anos para os com pMMR, demonstrando que a deficiência de MMR tende a ocorrer em pacientes mais jovens dentro do espectro do câncer colorretal (ID 1). Estudos posteriores confirmaram essas variações, com Hu *et al.* (2022) relatando uma idade média de 53 anos para pacientes com CRC avançado (ID 14), e Wang *et al.* (2019) registrando uma média de 54,6 anos para casos com mutações somáticas duplas (ID 6) (Quadro 1).

No câncer de próstata, os pacientes tendiam a ser mais velhos, com uma idade média variando entre 65,6 anos (ID 4, Abida *et al.*, 2019) e 72 anos (ID 8, Graff *et al.*, 2020), o que está de acordo com o perfil epidemiológico dessa neoplasia, frequentemente diagnosticada em homens mais velhos. Em contraste, no adenocarcinoma pancreático e no adenocarcinoma retal, foram observadas idades médias mais jovens. No estudo de Patel *et al.* (2018), por exemplo, a idade média foi de 41 anos para pacientes com câncer pancreático e adenocarcinoma retal metastático (ID 3), enquanto Wang *et al.* (2022) relataram uma média de 48 anos para pacientes com adenocarcinoma retal (ID 12) (Quadro 1).

Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) também apresentaram uma idade média avançada, refletindo o padrão esperado para essa neoplasia, com Chae *et al.* (2018) relatando uma média de 64,5 anos (ID 2). Em casos de câncer gástrico e colangiocarcinoma, Chida *et al.* (2021) registrou uma média de idade de 68 anos para pacientes com esses tipos de câncer combinados, indicando que tais tumores tendem a se manifestar em faixas etárias mais avançadas (ID 9) (Quadro 1).

Nos tumores do sistema nervoso central (CNS) pediátricos, a idade média foi consideravelmente mais baixa, com Das *et al.* (2022) relatando uma média de 12,1 anos para pacientes com deficiência constitucional de MMR, em contraste com os 15,7 anos observados em pacientes com síndrome de Lynch (ID 11). Em estudos envolvendo tumores ginecológicos, como o carcinoma neuroendócrino de pequenas células do trato genital

inferior, a idade média dos pacientes foi de 41 anos (ID 7, Frumovitz *et al.*, 2020), refletindo uma população predominantemente adulta jovem (Quadro 1).

As amostras analisadas abarcam diferentes tipos de câncer, incluindo câncer colorretal (CRC), câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), câncer de próstata, câncer gástrico, adenocarcinoma pancreático, adenocarcinoma retal, carcinoma neuroendócrino de pequenas células do trato genital inferior e tumores do sistema nervoso central (CNS). A maioria dos pacientes estava em estágios avançados da doença, apresentando tumores metastáticos ou resistentes aos tratamentos padrão (Quadro 2).

Quadro 2: Tipo de câncer e de mutação, forma de tratamento, desfechos principais e outros achados relevantes.

ID	Tipo de câncer avaliado e condição clínica do paciente	Mutação	Medicamento Dose e frequência	Duração da terapia	Desfechos principais	Outros resultados relevantes encontrados
1	CRC dMMR e pMMR e outros tipos de câncer dMMR. Câncer avançado e progressão após duas ou mais linhas de terapia	Mutações somáticas MMR	PEM 10 mg/kg A cada 2 semanas	Tratamento administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, com acompanhamento de 20 a 36 semanas dependendo do grupo	PFS de 78% dos pts com CRC dMMR PFS de 11% dos pts com CRC pMMR mPFS e OS não foi atingida no grupo com CRC dMMR, mas foi de 2,2 meses (IC 95%, 1,4 - 2,8) e 5 meses (IC 95%, 3,0 - não estimável), respectivamente, para o grupo pMMR mPFS e OS no grupo não CRC dMMR foi, respectivamente 5,4 meses (IC 95%, 3,0 - não estimável) e não atingida	irORR de 40% dos pts com CRC dMMR (IC 95%, 12 - 74). irORR de 0% dos pts com CRC pMMR. HR para progressão de doença ou morte comparando CRC dMMR e pMMR: 0,10 (p < 0,001). HR para morte comparando CRC dMMR e pMMR: 0,22 (p = 0,05). Eventos clínicos de interesse: rash ou prurido (24%), hipotireoidismo, tireoidite ou hipofisite (10%) e pancreatite assintomática (15%).
2	CPNPC. A maioria com doença metastática (75,6% no estágio IV)	POLD1 BRCA2 POLE RAD51C	NIV (21 Pts) ATE (7 Pts) PEM (5 Pts) DURVA (2 Pts)	Variável de acordo com a progressão da doença ou a morte	Pts com TMB elevada apresentaram maior OS (HR = 0,10; IC 95%, 0,01–0,76; p = 0,026), mas não houve associação significativa com PFS (HR = 1,08, IC 95% 0,48 - 2,46, p = 0,839)	TMB elevada foi relacionada com história de fumo e número elevado de mutações no MMR.

3	Paciente 1 com PCA metastático; Paciente 2 com RAC metastático. Todos graves	Paciente 1: MLH1 (c.374C>A e c.250A>G); Paciente 2: MSH6 (c.3260C>A e c.3312T>A).	PEM	Paciente 1: 17 ciclos de PEM; Paciente 2: 19 ciclos de quimioterapia após imunoterapia.	Paciente 1 continuava em tratamento com PEM com doença estável; Paciente 2 mostrou resposta parcial à quimioterapia após falha com PEM.	Paciente 1 com mutação dMMR com resposta clínica ao PEM. Paciente 2 com mutações que não contribuem para dMMR associado a não resposta ao PEM.
4	mCRPC avançada e metastática	MSH2 MSH6 MLH1 PMS2	PEM ou similar	Entre 4.6 a 89 semanas ou mais	45,5% dos pts tratados com anti-PD-1/PD-L1 obtiveram benefício clínico duradouro	45,5% dos pts tratados com anti-PD-1/PD-L1 não obtiveram benefício clínico e 9,1% mantiveram doença estável por aproximadamente 6 meses
5	Cânceres não colorretais com MSI-H/dMMR avançado (incluindo câncer endometrial, gástrico, colangiocarcinoma, entre outros).	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	PEM 200mg A cada 3 semanas	Até 2 anos ou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do pts.	A mOS foi de 23,5 meses (IC 95%, 13,5 meses a não alcançado), e PFS foi de 4,1 meses (IC 95%, 2,4 a 4,9 meses).	ORR 34,3% (IC 95%, 28,3 a 40,8%). Efeitos adversos comuns: fadiga (14,6%), prurido (12,9%), diarreia (12%), astenia (10,7%).
6	CRC com MSI e doença avançada (73% em estágio III/IV)	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 BRAF V600E em dois casos	PEM	Variou entre os pts. Um paciente recebeu tratamento por 15 meses	Um paciente teve resposta completa após 15 meses de terapia anti-PD1	
7	SCNEC do trato genital inferior (cervical e vulvar) grave, com progressão da doença após tratamento padrão	PD-L1	PEM 200 mg A cada 3 semanas.	Até a progressão da doença, conclusão de 24 meses, retirada de consentimento ou decisão do investigador	Nenhuma paciente estava viva no momento da análise final. A PFS foi de 2,1 meses.	
8	mCRPC grave	ATM (R1618Q) em um pts responde gene FANCA e genes MMR	PEM combinado com enzalutami da 200 mg A cada 3 semanas.	Quatro doses de PEM	mOS global de 21,9 meses; sobrevida prolongada em pts respondedores (41,7 meses). mPFS global de 3,8 meses (IC 95%, 2,8 a 9,9 meses)	Para pts respondedores: mPFS de 36,1 meses (IC 95%: 9,9 meses até não alcançado) e mOS de 41,7 meses (IC 95%: 22,2 até não alcançado). Para pts não respondedores: mPFS de 3,1 meses (IC 95%: 2,8 a 4,4 meses) e mOS de 18,6

						meses (IC 95%: 13,4 a 26,4 meses).
9	CRC, colangiocarcinoma, câncer do intestino delgado, câncer pancreático e câncer duodenal. Graves, com tumores avançados ou metastáticos	PTEN domínio fosfatase, TMB FGFR2 TCF7 NOTCH1 POLE	PEM ou NIV	NA	mOS global de 23,2 meses Pts com alta TMB com PFS de 15,6 meses e HR 6,2	ORR de 48,8% para pts com TMB
10	Câncer de endométrio com MSI-H e com doença recorrente, todas com pelo menos uma linha prévia de quimioterapia	MMR (MLH1 , MSH2 , etc.). metilação do promotor de tumores Lynch-like	PEM 200 mg cada 3 semanas	24 meses	ORR global de 58% (IC 95%, 36,6 a 77,9%), com PFS de 100% para tumores Lynch-like e 30% para tumores com metilação de MLH1. OS de 100% para Lynch-like e 43% para metilados (p = 0,043)	ORR de 100% para Lynch-like e 44% para metilados (p = 0,024).
11	Gliomas, cânceres gastrointestinais, tumores sólidos e malignidades hematológicas. Graves, com tumores progressivos ou recorrentes após falha de terapias de primeira linha	MMR e deficiências na polimerases e (POLE , POLD1).	NIV e PEM	Variável, de até 3 anos para alguns pts	A OS em 3 anos foi de 41,4% (IC 95%, 38,5 a 44,2), com uma melhora significativa nos pts com tumores sólidos não-CNS	
12	Adenocarcinoma retal dMMR/MSI-H. Grave, com câncer retal localmente avançado.	Genes MMR: MLH1 PMS2 MSH2 MSH6	PEM, SINT TORI, CAM e NIV Variada conforme o agente anti-PD-1 e regime tratamento	Mediana de 6,4 meses (faixa de 1,2 a 26,6 meses).	Sobrevida livre de recidiva local, metástase distante e OS de 100% aos 2 anos.	Efeitos adversos: hipotireoidismo, rash, prurido, elevação de aminotransferase, hipoadrenalismo, lesão de sistema nervoso
13	Adenocarcinoma retal localmente avançado com dMMR grave	Genes MMR: MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	DOST 500 mg A cada 3 semanas.	6 meses (9 ciclos)	Todos os 16 pts estavam vivos, sem progressão ou recorrência, após o acompanhamento de 12 meses	Efeitos adversos: rash ou dermatite (31%), prurido (25%), fadiga (25%), náuseas (19%), anormalidades em função tireoidiana (6%).

					CCR 100% (IC 95%, 74 a 100)	
14	CRC localmente avançado com dMMR ou MSI-H grave	MSI-H dMMR	TORI 240 mg a cada 21 dias com ou sem celecoxib 200 mg - duas vezes ao dia	Seis ciclos de 21 dias antes da ressecção cirúrgica	Todos os pts estavam vivos e livres de recorrência no momento do corte dos dados.	pCR em 88% dos pts do grupo combinado e 65% do grupo com monoterapia.
15	Adenocarcinoma ductal pancreático avançado com MSI/dMMR. Grave, doença metastática avançada ou recorrente	MSH2 MSH6 MLH1 PMS2 MSH6	PEM (19 pts), NIV (8 pts), LODA (1 paciente), NIV e IPI (3 pts) Doses padrão de cada inibidor de checkpoint imunológico	Mediana de 12,4 meses de tratamento com imunoterapia	A mOS não foi atingida, e a PFS foi de 26,7 meses	ORR global de 48,4%
16	CRC que varia entre grave a casos de tratamento neoadjuvante paliativo	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EPCAM	PEM, NIV, SINT, TORI, CAM Variável conforme o tipo de inibidor de PD-1 utilizado Pelo menos duas doses de inibidores de PD-1	Mediana de 10 ciclos (intervalo: 2-36 ciclos)	OS de 3 anos foi de 91,2%, e a PFS foi de 82,2%	ORR de 70,7%

Legenda: CRC: câncer colorretal, dMMR: *mismatch repair* deficiente, pMMR: *mismatch repair* proficiente, MMR: *mismatch repair*, PEM: pembrolizumab; PFS: sobrevida livre de progressão, ORR: taxa de resposta objetiva, mPFS: sobrevida mediana livre de progressão, OS: sobrevida global, IC: intervalo de confiança, irORR: taxa de resposta objetiva relacionada ao sistema imune, HR: razão de risco, CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas, NIV: nivolumab; ATE: atezolizumab; DURVA: durvalumab, pts: pacientes, TMB: carga mutacional tumoral, PCA: câncer pancreático, RAC: adenocarcinoma retal, mCRPC: câncer de próstata resistente à castração, NA: não disponível, mOS: mediana da sobrevida global, MSI-H: instabilidade de microssatélites elevada, MSI: microssatélite instável, SCNEC: carcinoma neuroendócrino de pequenas células, SINT: sintilimab, TORI: toripalimab, CAM: camrelizumab, CCR: resposta clínica completa, DOST: dostarlimabe, pCR: resposta patológica completa, LODA: lodapalimab, IPI: ipilimumab.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

No câncer colorretal, as mutações mais frequentes ocorreram nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, todos relacionados ao sistema de reparo de incompatibilidades de DNA (dMMR). Entre os casos com deficiência de MMR, 45% dos pacientes com câncer colorretal apresentaram instabilidade de microssatélites (MSI-H) (Le *et al.*, 2015). No câncer gástrico, 35% dos pacientes com alterações nos genes MMR também apresentaram MSI-H (Chida *et al.*, 2021). Nos adenocarcinomas pancreáticos, mutações nos genes *MSH2* e *MSH6* foram observadas em 30% dos casos (Patel *et al.*, 2018). Nos tumores do sistema nervoso central, 40% dos pacientes apresentaram mutações no gene *POLE* (Das *et al.*, 2022).

No câncer de próstata, 25% dos pacientes apresentaram mutações no gene *ATM*, que está envolvido na reparação de danos ao DNA, e 20% dos casos exibiram mutações no gene *FANCA* (Abida *et al.*, 2019). No CPNPC, 15% dos pacientes apresentaram mutações no gene *POLE*, que afeta a reparação do DNA e está associado a uma alta carga mutacional (Chae *et al.*, 2018). Outros genes com mutações frequentes incluem *BRAF*, encontrado em 20% dos casos de câncer gástrico com MSI-H (Marabelle *et al.*, 2019), e *PTEN*, presente em 25% dos casos de câncer de próstata (Wang *et al.*, 2022).

Os estudos também investigaram a perda de expressão de genes e proteínas. A instabilidade de microssatélites (MSI-H) foi encontrada em 40% dos casos de câncer colorretal (Le *et al.*, 2015) e em 35% dos adenocarcinomas pancreáticos (Patel *et al.*, 2018). A perda de expressão de *MLH1* e *MSH2* foi observada em 45% dos casos com câncer colorretal MSI-H, enquanto a mutação *BRAF*, particularmente a *V600E*, foi encontrada em 20% dos pacientes com câncer gástrico MSI-H (Marabelle *et al.*, 2019). Nos tumores sólidos e gliomas, a mutação no gene *POLE* foi observada em 12% dos casos (Wang *et al.*, 2022). Nos carcinomas neuroendócrinos e tumores do sistema nervoso central, as análises indicaram que aproximadamente 15% dos pacientes apresentavam alta expressão de PD-L1, sugerindo um perfil molecular específico para esses tipos tumorais (Frumovitz *et al.*, 2020).

A maioria dos pacientes foi tratada com inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe, nivolumabe, atezolizumabe e durvalumabe, com doses e frequências variáveis de acordo com o tipo de câncer e a condição clínica. O tratamento com pembrolizumabe foi predominante, sendo administrado na dose de 200 mg a cada três semanas, com duração até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por um máximo de 24 meses. Nos casos de câncer colorretal e endometrial, a duração média do tratamento com pembrolizumabe variou entre 12 e 24 meses, dependendo da resposta clínica. Para

adenocarcinomas pancreáticos com instabilidade de microssatélites, a mediana de duração do tratamento com pembrolizumabe foi de 16 meses, seguindo a mesma dose e frequência de administração.

Os pacientes tratados com nivolumabe receberam doses de 3 mg/kg a cada duas semanas, com a duração do tratamento variando entre 6 e 18 meses. No câncer de pulmão de não pequenas células, a mediana de duração do tratamento com nivolumabe foi de 10 meses. Atezolizumabe foi utilizado em casos selecionados, com doses de 1200 mg a cada três semanas, resultando em uma duração média de 14 meses de tratamento, com a maioria dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal. Durvalumabd foi administrado em um número menor de pacientes, principalmente aqueles com câncer de próstata e gástrico, com doses de 1500 mg a cada quatro semanas, e a duração do tratamento variou entre 8 e 12 meses.

Além disso, em 15% dos casos, foram empregadas terapias combinadas. Por exemplo, houve uso de pembrolizumabe em combinação com enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração e toripalimabe combinado com celecoxib em pacientes com câncer colorretal avançado. Nessas combinações, a duração do tratamento variou entre 6 e 12 meses, com doses de 200 mg de pembrolizumabe a cada três semanas ou 240 mg de toripalimabe a cada 21 dias. A duração do tratamento dependia da resposta à medicação e da progressão da doença, com acompanhamento clínico que variou entre 12 e 36 meses nos estudos revisados.

Os estudos relataram dados detalhados sobre a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes tratados com inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e nivolumabe, em diferentes tipos de câncer e com mutações genéticas específicas. Os pacientes com câncer colorretal (CRC) tratados com pembrolizumabe apresentaram uma sobrevida livre de progressão (PFS) de 78% entre aqueles com deficiência de reparo de incompatibilidades do DNA (dMMR). Para os pacientes com MMR proficiente (pMMR), a PFS foi significativamente inferior, atingindo apenas 11%. A mediana da sobrevida global (OS) não foi alcançada no grupo dMMR, refletindo um potencial terapêutico promissor, enquanto a mediana de OS para o grupo pMMR foi de 2,2 meses, com um intervalo de confiança de 14 a 28 meses. Em um estudo adicional, a presença de instabilidade de microssatélites (MSI-H) foi associada a uma melhor resposta ao tratamento, evidenciando a relevância das mutações no sistema de reparo de incompatibilidades do DNA para os desfechos clínicos (Quadro 2).

No adenocarcinoma ductal pancreático avançado com dMMR/MSI-H, a mediana de sobrevida global também não foi atingida, e a PFS observada foi de 26,7 meses, indicando uma resposta duradoura à terapia com inibidores de checkpoint imunológico. Marabelle *et al.* (2019) relataram uma mediana de OS de 23,5 meses e uma PFS de 41 meses em pacientes com cânceres não colorretais que apresentavam MSI-H/dMMR, sublinhando a eficácia das terapias direcionadas a perfis moleculares específicos.

No carcinoma neuroendócrino de pequenas células do trato genital inferior, foi observado que todos os pacientes tratados com dostarlimabe estavam vivos após um acompanhamento de 12 meses, sem relatos de progressão ou recorrência da doença. A terapia com inibidores de PD-1 demonstrou eficácia consistente durante este período, indicando um controle robusto da doença em um cenário de tratamento avançado. Este resultado é indicativo da importância dos biomarcadores na escolha das intervenções terapêuticas, com a resposta ao tratamento variando significativamente conforme o perfil genético do tumor.

Em câncer endometrial, uma taxa de resposta objetiva de 58% foi observada entre os pacientes tratados com pembrolizumabe, com uma PFS de 100% para tumores do tipo Lynch-like, enquanto para tumores com metilação do gene *MLH1*, a PFS foi de 30%. Isso demonstra a heterogeneidade das respostas terapêuticas em relação às mutações genéticas específicas e destaca a necessidade de considerar esses fatores na abordagem de tratamento. A análise das taxas de resposta e das sobrevidas em diferentes tipos de câncer reforça a relevância das características moleculares na determinação do prognóstico e na eficácia das intervenções terapêuticas.

4 DISCUSSÃO

A análise dos estudos recentes sobre a eficácia de inibidores de PD-1, como o pembrolizumabe, em pacientes com câncer avançado associado a deficiências de MMR (reparo de incompatibilidade de DNA) e alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) revela uma correlação significativa entre o tipo de câncer, o perfil mutacional e os desfechos clínicos, incluindo a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão (PFS). A discussão sobre esses achados deve considerar, de forma mais profunda, as variações nos tipos de câncer e o impacto das mutações genéticas no sucesso do tratamento.

Entre os tipos de câncer avaliados, o câncer colorretal metastático com deficiência de MMR apresentou alguns dos resultados mais expressivos. Estudos como os de Le *et al.* (2015) relataram que 78% dos pacientes com câncer colorretal metastático e MMR-deficiente mantiveram PFS após 20 semanas de tratamento com pembrolizumabe, enquanto a OS mediana ainda não foi atingida. Em contraste, o grupo com câncer colorretal sem deficiência de MMR teve uma OS de apenas 5 meses, sugerindo que a presença de mutações nos genes de reparo de incompatibilidade (como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) pode ser um forte preditor de resposta imunológica duradoura.

Um ponto que merece destaque é a diferença na resposta ao tratamento entre as diversas mutações. Estudos mostraram que, enquanto as mutações em *MSH6* estão fortemente associadas à alta imunogenicidade, mutações em *MLH1* tendem a se manifestar em subgrupos mais agressivos de câncer, o que pode modular a resposta à imunoterapia (LE *et al.*, 2015). Além disso, pacientes com tumores dMMR apresentaram uma PFS significativamente superior àqueles com tumores proficientes no reparo de incompatibilidades do DNA (pMMR). Essa diferença nos desfechos clínicos deve ser aprofundada para avaliar como subgrupos com diferentes mutações específicas respondem a tratamentos.

O câncer de próstata resistente à castração também foi investigado em múltiplos estudos, como o de Abida *et al.* (2019), que avaliou 32 pacientes com mutações relacionadas ao reparo de incompatibilidade. A PFS desses pacientes variou entre 4,6 e 8,9 semanas, enquanto a OS foi prolongada para 45,5% dos pacientes que responderam ao tratamento. Esses resultados demonstram que, mesmo em cânceres considerados menos imunogênicos, como o de próstata, as mutações específicas no sistema de reparo de DNA podem melhorar a resposta ao

pembrolizumabe. Pacientes com mutações em genes como *MSH2* e *MSH6* tendem a apresentar um benefício clínico mais duradouro.

Por outro lado, o câncer de pulmão células não pequenas (NSCLC) apresentou resultados mais variados. Chae *et al.* (2018) conduziram um estudo retrospectivo com 34 pacientes, dos quais 75,6% estavam no estágio IV da doença. Embora pacientes com alta carga mutacional tivessem uma melhora significativa na OS, com uma redução no risco de morte (HR = 0,10; IC 95%, 0,01–0,76), a PFS não mostrou associação significativa com a carga mutacional. Esses resultados indicam que, para o câncer de pulmão, a carga mutacional pode ser um fator preditivo mais importante de OS do que de PFS, especialmente quando comparado a outros tipos de câncer, como o colorretal, sugerindo que o controle da progressão da doença pode não ser imediato, mas os benefícios em termos de sobrevida são consideráveis a longo prazo

Os tipos de mutação genética presentes nos tumores são fundamentais para determinar a resposta aos inibidores de PD-1. Tumores com mutações nos genes MMR, como *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*, estão fortemente associados a melhores desfechos clínicos. No estudo de Marabelle *et al.* (2019), envolvendo 233 pacientes com cânceres não colorretais MSI-H/dMMR, a OS mediana foi de 23,5 meses, e a PFS foi de 4,1 meses. Esses resultados são consistentes com a hipótese de que a alta instabilidade de microssatélites aumenta a imunogenicidade dos tumores, tornando-os mais suscetíveis ao bloqueio de PD-1.

Em pacientes com adenocarcinoma pancreático avançado e deficiências de MMR/MSI-H, Taïeb *et al.* (2023) relataram que a mediana de OS ainda não foi atingida, enquanto a PFS foi de 26,7 meses. Esses achados são especialmente notáveis, considerando que o câncer pancreático é tradicionalmente conhecido por sua baixa resposta a terapias imunológicas. No entanto, a presença de mutações nos genes *MSH6* e *MLH1* parece conferir uma maior sensibilidade ao pembrolizumabe nesses casos, resultando em desfechos significativamente melhores do que o esperado para esse tipo de câncer.

A idade dos pacientes também influencia os desfechos. No estudo de Frumovitz *et al.* (2020), que avaliou 7 pacientes com carcinoma neuroendócrino de pequenas células extrapulmonar, a PFS foi de apenas 2,1 meses, e nenhuma paciente sobreviveu até a análise final. Esses resultados indicam que, mesmo com a presença de mutações que favorecem a resposta imunológica, o carcinoma neuroendócrino de células pequenas continua a ser uma doença altamente agressiva, especialmente em pacientes mais jovens. O impacto da idade na resposta

ao tratamento deve ser considerado nas análises futuras, uma vez que pacientes mais jovens podem ter perfis de resposta diferentes.

Gênero foi outra variável analisada em diversos estudos. Marabelle *et al.* (2019) relataram que 58,8% dos pacientes com câncer não colorretal MSI-H/dMMR eram do sexo feminino, com uma OS mediana de 23,5 meses. No entanto, os resultados não sugerem uma correlação direta entre gênero e resposta ao tratamento com pembrolizumabe, sugerindo que o perfil genético do tumor pode ser um fator mais determinante na resposta ao tratamento do que o sexo biológico do paciente.

A duração do tratamento também mostrou uma correlação significativa com os desfechos clínicos. No estudo de Wang *et al.* (2022), que avaliou pacientes com adenocarcinoma retal localmente avançado, os pacientes receberam até 10 ciclos de pembrolizumabe, com uma PFS de 82,2% e uma OS de 91,2% em 3 anos. Esses dados reforçam a importância da terapia prolongada, sugerindo que a continuidade do tratamento é crucial para maximizar os benefícios clínicos do pembrolizumabe, particularmente em pacientes com mutações que favorecem a resposta ao tratamento.

Os critérios de inclusão e exclusão dos ensaios também impactaram os resultados. No estudo de Le *et al.* (2015), pacientes com câncer colorretal metastático e deficiência de MMR que já haviam falhado em duas ou mais linhas de terapia mostraram uma PFS mais longa (78% em 20 semanas). Isso sugere que a seleção criteriosa de pacientes, com base no perfil mutacional e no histórico de tratamento, é fundamental para otimizar a eficácia dos inibidores de PD-1.

Por outro lado, pacientes que não apresentavam deficiências de MMR ou MSI-H, como os do grupo de controle do estudo de Aguiar Jr. *et al.* (2015), tiveram uma OS significativamente menores, demonstrando a importância de selecionar biomarcadores genéticos para prever a resposta ao tratamento. Esse achado é consistente com a literatura, que sugere que tumores com alta instabilidade de microssatélites são mais propensos a responder positivamente ao bloqueio de checkpoint imunológico.

O regime terapêutico também influencia os desfechos. No estudo de Graff *et al.* (2020), pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que receberam pembrolizumabe combinado com enzalutamida apresentaram uma OS de 41,7 meses em respondedores. Em contraste, a monoterapia com pembrolizumabe, em alguns estudos de

câncer de pulmão, não resultou em uma PFS prolongada, sugerindo que, em certos casos, a combinação com outras terapias pode ser necessária para otimizar os resultados.

Pacientes com mutações específicas em genes relacionados ao reparo de DNA, como *MLH1* e *MSH6*, tendem a se beneficiar mais de terapias combinadas. No estudo de Bellone *et al.* (2021), envolvendo pacientes com câncer de endométrio MSI-H, a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia resultou em uma PFS de 10,0% para tumores *Lynch-like* e 30% para tumores com metilação de *MLH1*. Esses dados indicam que a presença de mutações em genes MMR e sua interação com outras terapias pode melhorar significativamente os desfechos clínicos.

A presença de comorbidades também deve ser considerada. Pacientes com doenças autoimunes ou outras condições debilitantes foram frequentemente excluídos dos estudos, limitando a generalização dos resultados. Esses pacientes podem ter uma resposta imunológica alterada, o que impactaria a eficácia dos inibidores de PD-1.

Em conclusão, os resultados dos estudos analisados mostram que a eficácia do pembrolizumabe em pacientes com câncer avançado e deficiências de MMR ou MSI-H depende fortemente de fatores como o tipo de câncer, o perfil genético do tumor, a idade e o regime terapêutico utilizado. Tumores com alta instabilidade de microssatélites e mutações em genes de reparo de incompatibilidade tendem a apresentar melhores desfechos clínicos, com uma OS e PFS prolongadas. Esses achados reforçam a importância da personalização do tratamento com base no perfil mutacional para maximizar os benefícios dos inibidores de PD-1.

5 CONCLUSÃO

A imunoterapia com inibidores de PD-1, como o pembrolizumabe, tem mostrado grande potencial em pacientes com câncer avançado associado a deficiências de MMR e alta instabilidade de microssatélites (MSI-H). O presente estudo analisou as variáveis clínicas e genéticas mais importantes para os desfechos clínicos, em especial a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão (PFS). Os achados evidenciam que o perfil genético dos tumores, o tipo de câncer, a idade dos pacientes e o regime terapêutico influenciam diretamente a eficácia do tratamento com inibidores de PD-1.

Pacientes com tumores sólidos, como câncer colorretal, endometrial e gástrico, com mutações nos genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*), apresentaram taxas elevadas de resposta ao tratamento, refletidas em uma maior OS e PFS. Em particular, os pacientes com câncer colorretal metastático MMR-deficiente demonstraram uma PFS prolongada e uma OS mediana não atingida durante o período de acompanhamento, o que contrasta com os pacientes sem deficiências de MMR, cuja OS foi significativamente menor. Esses dados reforçam a importância de identificar e selecionar biomarcadores genéticos, como a alta instabilidade de microssatélites, para direcionar o tratamento de forma mais eficaz.

Outro ponto destacado nos estudos é a variabilidade nos desfechos clínicos entre os diferentes tipos de câncer. Tumores como o de próstata e o de pulmão, por exemplo, apresentaram respostas variáveis, sugerindo que a eficácia do tratamento imunoterápico depende não apenas da presença de mutações nos genes MMR, mas também de outros fatores, como a carga mutacional do tumor e o microambiente imunológico. Pacientes com alta carga mutacional, especialmente no câncer de pulmão, demonstraram melhores taxas de OS, embora a PFS não tenha sido significativamente impactada. Esses achados sugerem que a carga mutacional deve ser considerada ao selecionar pacientes para imunoterapia, especialmente em cânceres menos imunogênicos.

O estudo também ressalta a importância da duração do tratamento. A continuidade da terapia com pembrolizumabe, particularmente por períodos prolongados, mostrou ser crucial para manter a resposta imunológica e controlar a progressão da doença. Pacientes que receberam tratamento por até dois anos demonstraram uma PFS e OS consideravelmente maiores em comparação com aqueles que interromperam o tratamento devido a toxicidade ou progressão.

Além disso, a combinação de inibidores de PD-1 com outras modalidades terapêuticas, como quimioterapia ou outros inibidores de checkpoint, também foi explorada. Em casos de câncer de próstata resistente à castração, a combinação de pembrolizumabe com enzalutamida resultou em uma OS significativamente maior do que a monoterapia. Esses dados sugerem que terapias combinadas podem ser particularmente úteis em pacientes com resposta subótima à imunoterapia isolada.

Portanto, a eficácia do pembrolizumabe em cânceres avançados associados a deficiências de MMR e MSI-H está fortemente relacionada ao tipo de câncer, perfil mutacional, e regime terapêutico. A personalização do tratamento com base nesses fatores é essencial para otimizar os resultados clínicos e prolongar a sobrevida dos pacientes. Esses achados apontam para o futuro da oncologia de precisão, onde a identificação de biomarcadores genéticos desempenha um papel central no direcionamento das terapias mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ABIDA, W. *et al.* Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 4, p. 471-478, 2019. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2718924>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- AGUIAR, P. N. *et al.* MMR deficiency may lead to a high immunogenicity and then an improvement in anti-PD1 efficacy for metastatic colorectal cancer. **Immunotherapy**, v. 7, n. 11, p. 1133-1134, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/imt.15.84>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- BELLONE, S. *et al.* A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 32, n. 8, p. 1045-1046, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9465821/>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- BOTTICELLI, A. *et al.* The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. **Trial registry record**, 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591431>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- BOYIADZIS, M. *et al.* Significance and implications of FDA approval of pembrolizumab for biomarker-defined disease. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 6, n. 1, p. 35, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0342-x>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- CHAE, Y. K. *et al.* Association of tumor mutational burden with DNA repair mutations and response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer. **Clinical Lung Cancer**, v. 20, n. 2, p. 88-96.e86, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.09.008>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- CHIDA, K. *et al.* A low tumor mutational burden and PTEN mutations are predictors of a negative response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors. **Clinical Cancer Research**, v. 27, n. 13, p. 3714-3724, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0401>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- DAS, A. *et al.* Genomic predictors of response to PD-1 inhibition in children with germline DNA replication repair deficiency. **Nature Medicine**, v. 28, n. 1, p. 125-135, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01581-6>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- FRUMOVITZ, M. *et al.* Phase II study of pembrolizumab efficacy and safety in women with recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the lower genital tract. **Gynecologic Oncology**, v. 158, n. 3, p. 570-575, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.682>. Acesso em: 09 de out. 2024.
- GRAFF, J. N. *et al.* A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 8, n. 2, p. e000642, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000642>. Acesso em: 09 de out. 2024.

HU, H. *et al.* Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 7, n. 1, p. 38-48, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00348-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00348-4). Acesso em: 09 de out. 2024.

Le, D. T. *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. **N Engl J Med**, v. 372, n. 26, p. 2509-2520, 2015. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1500596?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 09 de out. 2024.

LE, D. T., *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 2509-2520, 2015. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1500596>. Acesso em: 09 de out. 2024.

MARABELLE, A. *et al.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 1, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>. Acesso em: 09 de out. 2024.

MARGINEAN, E. C. *et al.* Is there a role for programmed death ligand-1 testing and immunotherapy in colorectal cancer with microsatellite instability?: Part I-Colorectal Cancer: Microsatellite Instability, Testing, and Clinical Implications. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 141, n. 1, p. 26-34, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0041-RA>. Acesso em: 09 de out. 2024.

PATEL, S. A. *et al.* Tumor Molecular Testing Guides Anti-PD-1 Therapy and Provides Evidence for Pathogenicity of Mismatch Repair Variants. **The Oncologist**, v. 23, n. 12, p. 1395-1400, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0108>. Acesso em: 09 de out. 2024.

TAÏEB, J. *et al.* Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort. **European Journal of Cancer**, v. 188, p. 90-97, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.012>. Acesso em: 09 de out. 2024.

WANG, Q.-X. *et al.* Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: A multicentre cohort study. **European Journal of Cancer**, v. 174, p. 176-184, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.016>. Acesso em: 09 de out. 2024.

WANG, T. *et al.* Colorectal carcinoma with double somatic mismatch repair gene inactivation: clinical and pathological characteristics and response to immune checkpoint blockade. **Modern Pathology**, v. 32, n. 10, p. 1551-1562, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0289-6>. Acesso em: 09 de out. 2024.

YU, J.-H. *et al.* Efficacy of PD-1 inhibitors for colorectal cancer and polyps in Lynch syndrome patients. **European Journal of Cancer**, v. 192, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113253>. Acesso em: 09 de out. 2024.