

Avanços das técnicas imunoterápicas no tratamento de câncer gástrico: uma revisão sistemática da literatura

Lívia Marques Hoterno; Universidade Federal do Amazonas, livia.hosterno@ufam.edu.br

Sophia da Costa Foresto Rodrigues; Universidade Estadual do Amazonas

Maria Clara Siqueira Ventilari; Universidade Estadual do Amazonas

Israel Lorenzo Pessoa Sampaio; Universidade Federal do Amazonas

1. Introdução

O câncer gástrico (CG) é uma neoplasia originada de mutações genéticas e epigenéticas em genes variados¹, constituindo a quarta causa mais comum de câncer mundialmente, visto que por não ter sintomas aparentes em sua fase inicial, na maior parte dos casos só é diagnosticado em um estágio avançado ou quando já existe metástase². Os biomarcadores (BM) são características biológicas mensuráveis que influenciam no diagnóstico, no prognóstico, na predição de resposta terapêutica e no monitoramento de doenças, como o câncer gástrico². As terapias cirúrgicas e quimioterapias (QTs) clássicas melhoraram taxas de sobrevivência em pacientes avançados, porém a eficácia clínica encontrou obstáculos que exigiram a busca por avanços terapêuticos. A partir da compreensão da modulação imunológica e do desenvolvimento de tecnologias biomoleculares, a imunoterapia (IT) surgiu como uma atrativa via de tratamento do CG, podendo ser combinada com intervenções convencionais. Várias estratégias imunoterápicas promissoras emergiram: inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), terapias celulares adotivas, e vacinas tumorais¹⁰. Essa revisão sistemática tem como objetivo compreender e analisar os atuais progressos no tratamento imunoterápico para CG, bem como discutir a viabilidade de novas terapias e as perspectivas futuras dentro desse cenário.

2. Material e Métodos

O presente estudo foi desenvolvido no modelo de revisão sistemática. Foram reunidos todos os artigos em inglês e português, utilizando as plataformas PubMed e CAPES, sobre o tema proposto. Para tal, utilizaram-se os seguintes descritores: gastric cancer AND immunotherapy, immunotherapy AND cancer, gastric cancer AND biomarkers. Com relação aos critérios de inclusão, selecionaram-se revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados entre 2015 e 2025, que abordassem diretamente as perspectivas futuras do uso da IT no tratamento de CG, citando seus pontos positivos e negativos. Quanto aos critérios de exclusão, descartaram-se estudos feitos em animais e trabalhos duplicados, bem como artigos que não estivessem escritos em inglês ou português. Após a filtragem através dos critérios apresentados, os artigos foram integralmente avaliados pelo grupo de pesquisa.

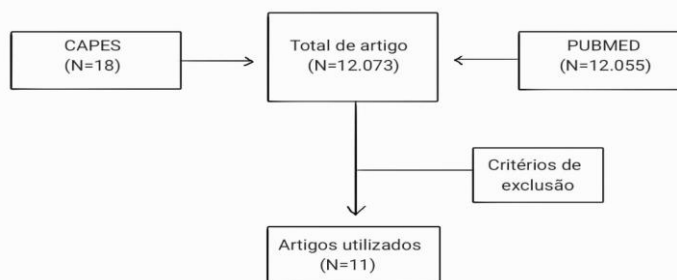


Imagem 1: Fluxograma da seleção de artigos realizada pelos autores. **Fonte:** autoria própria

3. Resultados e Discussão

A vertente imunoterápica mais apresentada nos artigos selecionados foi a dos ICIs, com destaque para o anti-PD1, que age sobre a proteína PD-L1 (afetada por mutações tumorais e responsável pela morte celular programada). Ademais, identificou-se o anti-HER2, o qual visa atacar tumores que dependem da via HER2 para crescer, bloqueando esse receptor e suas cascatas de sinalização⁵.

Ademais, estudaram-se os biomarcadores, os quais permitem identificar tumores em estágio inicial e monitorar pacientes. Ou seja, participam do diagnóstico, predição de respostas, seleção e monitoramento de pacientes e prognósticos mais direcionados, aumentando a taxa de eficiência dos tratamentos².

Outra via estudada é a IT adotiva, a qual baseia-se na extração de células imunes sensibilizadas provenientes de pacientes ou doadores in vitro e sua reinserção, com o objetivo de proliferar células capazes de reconhecer antígenos específicos e eliminar, posteriormente, células tumorais. Assim, devido aos seus significativos efeitos curativos em carcinomas, como o CG, a terapia adotiva tem sido amplamente reconhecida pela comunidade oncológica como um caminho promissor¹⁰.

A aplicação de vacinas contra o câncer também se enquadra como uma nova IT para CG avançado, a qual pode ativar respostas imunes contra células tumorais. Entre diferentes modalidades de vacinas, as mais estudadas são aquelas de mRNA, as quais demonstraram alta eficácia e reações colaterais moderadas. Cerca de 50% dos pacientes tratados com vacinas contra o câncer tiveram a resposta celular aumentada⁸.

Outrossim, foi evidenciada em um dos artigos selecionados a eficiência de ICIs de segunda linha no tratamento imunoterápico de carcinomas esofágicos de células escamosas (CECE), com aumento significativo de sobrevida sem progressão tumoral, revelando resultados positivos sobre essa forma de IT³. Além disso, foi ressaltada, na maioria dos artigos selecionados, uma necessidade de mais estudos sobre as vertentes imunoterápicas, a fim de comprovar sua real eficiência.

Autores e Datas	Resumos
Guan, 2023	A revisão destaca os avanços recentes no tratamento do CG, com foco na crescente IT e terapias-alvo. As intervenções abordadas são a quimioterapia perioperatória, as ICIs e terapias anti-HER2 e anti-VEGF, a partir de estudos em pacientes com GC localizado e metastático. O texto sinaliza a importância de pesquisas direcionadas à melhora da identificação precoce, à luta contra a recorrência de CG, e à busca por métodos que quebrem as barreiras de resistência. A utilização de inteligência artificial e de biópsias líquidas, bem como a combinação entre diferentes terapias, aparecem como perspectivas futuras.
Zhang Z., 2023	O artigo objetiva revisar os progressos imunoterápicos no CG, contemplando diferentes estratégias: ICIs, vacinas tumorais, vírus oncolíticos, terapias celulares adotivas e adjuvantes imunológicos; além das combinações entre quimioterapia e terapias-alvo de alcançar maior eficácia. Os autores apontam os biomarcadores como importantes mecanismos para a identificação daqueles que mais iriam se beneficiar com as diferentes modalidades de tratamento. Concluem que a IT possui grande potencial na aplicação clínica, porém é preciso avaliar as possíveis reações adversas relacionadas ao sistema imunológico de cada paciente.
Li, 2022	Essa revisão abrange o estado atual e os avanços recentes da terapia-alvo e da IT no CG, destacando ensaios clínicos de fases II e III. O texto destaca os principais desafios e problemas enfrentados, como mecanismos de

	resistência aos medicamentos, encontrados no sucesso do tratamento individualizado; incerteza na duração do tratamento de IT; e reações adversas relacionadas ao sistema imunológico (toxicidade cutânea, gastrointestinal, hepática e endócrina). Além disso, os autores pontuam aplicações clínicas e futuras perspectivas: triagem de biomarcadores adequados, combinação entre diferentes medicamentos, escolha ideal da dosagem e o estudo de produtos medicamentosos mais específicos.
Zhang W., 2025	O artigo aborda os progressos recentes e os obstáculos da IT no CG, com foco em ICIs, terapias com células adotivas (ACT) e vacinas tumorais como estratégias alternativas para as terapias convencionais (quimioterapias, cirurgias e terapias-alvo). Os autores discutem as dificuldades relacionadas à resistência primária e adquirida, destacando o papel do microambiente tumoral imunossupressor como barreira terapêutica (os tumores podem remodelar ativamente o seu microambiente como um mecanismo de sobrevivência). Também apresentam o conceito de tumores “frios” e estratégias para aumentar sua imunogenicidade. Concluem que, apesar dos progressos, os desafios de resistência, toxicidade e seleção adequada de pacientes ainda limitam a eficácia da imunoterapia nesse cenário.
Yuan, 2025	Essa revisão traz uma análise ampla das terapias alvo e ITs aplicadas ao tratamento de câncer gástrico. Os autores destacam a combinação entre ICIs e terapias dirigidas contra HER2, VEGFR e Claudin18.2 como uma estratégia promissora para superar a resistência. Também discutem terapias celulares, como TCR-T, células NK e, principalmente, CAR-T – o qual se destaca por ter grande eficácia em contextos experimentais, mas ser limitado devido à complexidade e aos custos de produção. O texto reforça a importância de integrar tratamentos inovadores para ampliar as opções terapêuticas, embora ainda haja barreiras práticas e biológicas a serem superadas, sendo a individualização do tratamento uma prioridade para a consequente melhoria dos desfechos clínicos.
Hou, 2023	O artigo revisa os principais BM preditivos de resposta à IT em CG, dando enfoque aos ICIs, com o pembrolizumabe, cujos resultados indicam benefícios principalmente em pacientes com MSI-H ou alta expressão de PD-L1. Além disso, combinações com quimioterapias mostram eficácia em subgrupos. Apesar dos avanços, a heterogeneidade tumoral ainda é um limite para a aquisição de resultados mais precisos. Os autores concluem que a IT tem papel importante no tratamento do CG, mas o futuro ainda é dependente de estratégias mais personalizadas e múltiplas abordagens para maximizar os resultados e, portanto, os benefícios clínicos.
Matsuoka, 2023	O artigo tem como objetivo entender os principais avanços na área de BM para CG, visto que eles podem ser utilizados para detectar o surgimento em um estágio inicial e também acompanhar a progressão do tumor. Nesse sentido, os BM utilizados foram aqueles que podem ser extraídos do exame biópsia líquida, os quais são os DNA tumoral circulante (DNATC), os NC RNA, os exossomos, a metilação do DNA, entre outros. Os autores abordam bastante a relevância da técnica de DNATC, pois ela indica antes dos exames de imagem, se sobrou algum resíduo tumoral, após uma cirurgia de retirada de tumor gástrico, portanto, auxilia na decisão dos médicos com mais rapidez e eficiência sobre a continuidade ou não dos tratamentos tradicionais.

Jin, 2022	O artigo é uma revisão que aborda os principais avanços nos estudos sobre as ITs para o combate ao CG em estágio avançado. Nesse sentido, o texto aborda as ICs, dentre elas, os inibidores de PD-1, PD-L1 e CTLA-4, terapias de células adotivas anti-angiogênicas, vacinas contra o câncer e a terapia de células de CAR-T. Além disso, o texto aborda as principais dificuldades para a utilização dessas técnicas, que seriam os efeitos colaterais e a toxicidade de seus resíduos. Em suma, autores acreditam que mais estudos são necessários para que as adversidades sejam solucionadas e a imunoterapia possa ser amplamente realizada.
Kamposioras, 2021	O artigo trata de uma revisão sistemática sobre o tratamento de IT contra alguns tipos de CG, com destaque para o estudo KEYNOTE-590, o qual foi o primeiro a apresentar resultados positivos do uso de imunoterápicos (a exemplo do anti-PD1) no tratamento de CECE. Os imunoterápicos tratados na revisão são os ICIs, que agem no combate a malignidades (carcinomas/adenocarcinomas) do tipo gástrico e gastroesofágico, além de serem divididos em primeira e segunda linha. Ao final da revisão, constata-se que a combinação das QT com a IT de primeira linha é necessária para uma máxima efetividade. Além disso, observa-se que a imunoterapia de segunda linha possui grande eficiência no tratamento de carcinomas esofágicos. Entretanto, é ressaltada uma necessidade de mais estudos e aprofundamentos, a fim de concretizar a eficiência dos imunoterápicos debatidos.
Dolcetti, 2018	O artigo aborda alguns tipos de IT direcionados para o tratamento de CG. A exemplo disso, pode-se citar a terapia de células adotivas, que consiste no isolamento e fortalecimento de células do sistema imune, a fim de aumentar a eficácia no combate a tumores como o CG, sendo que essa terapia é uma alternativa a pacientes que já não respondem ao tratamento por ICIs. Além disso, também é citada a própria IT por ICIs, juntamente às vias de modulação imunológica, que funcionam por meio da manipulação das funções de moléculas que regulam e balanceiam respostas imunes, inibindo o funcionamento de linfócitos T e ativando vias estimulatórias, a fim de manter a homeostase e impedir danos histológicos. Além disso, alguns ICIs têm como alvo tumores que expressam excessivamente a proteína HER-2 (leva ao crescimento e à proliferação anormal das células), sendo que a sua inibição auxilia no combate a tumores malignos como o CG. Por fim, outro tratamento de destaque evidenciado são as vacinas de câncer, as quais têm como alvo células dendríticas, ativando respostas imunes antitumorais.

Quadro 1: Resumos dos artigos selecionados pelos autores, seguidos de autoria e data. **Fonte:** Autoria própria

4. Conclusões

A partir do presente estudo, compreende-se que o CG pode ser tratado com diversos tipos de imunoterápicos, como os ICIs, as vacinas contra câncer e as terapias de células adotivas, e a sua união ao tratamento quimioterápico tradicional pode produzir uma eficiência máxima. Entretanto, é notável a necessidade de estudos mais extensos e aprofundados sobre a IT no combate ao CG, a fim de que sejam descobertos métodos mais efetivos e inovadores.

Palavras-chaves: Câncer gástrico; imunoterapia; biomarcadores; inovação

5. Divulgação

O (s) autor (es) não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

6. Referências

1. **Acharya S, Thakur B, Mittal R.** Immunoexpression of PTEN, HER2/neu, and Ki-67 in endoscopic gastric carcinoma biopsies; their correlation with histological subtypes and one-year survival. *Indian J Pathol Microbiol.* 2022 Jan-Mar;65(1):29-34. doi:10.4103/IJPM.IJPM_299_20. PMID: 35074962.
2. **Matsuoka T, Yashiro M.** Novel biomarkers for early detection of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2023 May 7;29(17):2515-33. doi: 10.3748/wjg.v29.i17.2515. PMID: 37213407; PMCID: PMC10198055.
3. **Kamposioras K, Ntellas P, Nikolaou M, Germetaki T, Gazouli I, Dadouli K, et al.** Immunotherapy efficacy in the initial lines of treatment in advanced upper gastrointestinal malignancies: a systematic review of the literature. *JNCI Cancer Spectr.* 2021 Nov 16;5(6):pkab088. doi: 10.1093/jncics/pkab088. PMID: 34926989; PMCID: PMC8677514.
4. **Dolcetti R, De Re V, Canzonieri V.** Immunotherapy for gastric cancer: time for a personalized approach? *Int J Mol Sci.* 2018 May 29;19(6):1602. doi: 10.3390/ijms19061602. PMID: 29844297; PMCID: PMC6032163.
5. **Yuan H, Bao M, Chen M, Fu J, Yu S.** Advances in immunotherapy and targeted therapy for gastric cancer: a comprehensive review. *Br J Hosp Med (Lond).* 2025 Mar 26;86(3):1-24. doi: 10.12968/hmed.2024.0759. PMID: 40135294.
6. **Hou W, Zhao Y, Zhu H.** Predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer: current status and emerging prospects. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 18;24(20):15321. doi: 10.3390/ijms242015321. PMID: 37895000; PMCID: PMC10607383.
7. **Guan WL, He Y, Xu RH.** Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol.* 2023 May 27;16(1):57. doi: 10.1186/s13045-023-01451-3. PMID: 37245017; PMCID: PMC10225110.
8. **Jin X, Liu Z, Yang D, Yin K, Chang X.** Recent progress and future perspectives of immunotherapy in advanced gastric cancer. *Front Immunol.* 2022 Jul 1;13:948647. doi: 10.3389/fimmu.2022.948647. PMID: 35844558; PMCID: PMC9284215.
9. **Li X, Xu J, Xie J, Yang W.** Research progress in targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer. *Chin Med J (Engl).* 2022 Jun 5;135(11):1299-1313. doi: 10.1097/CM9.0000000000002185. PMID: 35830242; PMCID: PMC9433086.
10. **Zhang Z, Liu N, Sun M.** Research progress of immunotherapy for gastric cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2023 Jan-Dec;22:15330338221150555. doi: 10.1177/15330338221150555. PMID: 37042029; PMCID: PMC10102952.
11. **Zhang W, Chen J, Wei Z, Song J, Zha X, Wang D, Xu M.** Advancements and challenges in immunotherapy for gastric cancer: current approaches and future directions. *Front Immunol.* 2025 May 21;16:1592733. doi: 10.3389/fimmu.2025.1592733. PMID: 40469295; PMCID: PMC12133846.