

IMUNOTERAPIA NO MESOTELIOMA: INTERAÇÃO TUMOR–SISTEMA IMUNE E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Moura, MCGA¹; Amorim, ECM¹; Freire, GDA¹; Sousa, JL¹; Latorraca, EF²

1Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade Atenas Passos; 2Docente da Faculdade
Atenas Passos e da Universidade Estadual de Minas Gerais.

E-mail: mariaclaricegonzagaaranhademoura@hotmail.com

Introdução: O mesotelioma pleural maligno consiste em uma neoplasia agressiva, associada a prognóstico desfavorável e opções terapêuticas limitadas. Nesse contexto, a imunoterapia tem emergido como uma alternativa promissora, especialmente com o uso de inibidores de checkpoints imunológicos^{1,12}. A interação entre o tumor e o sistema imune, mediada por mecanismos de evasão imunológica e pela modulação do microambiente tumoral, desempenha papel fundamental na resposta ao tratamento¹¹, sendo essencial para o aprimoramento das estratégias terapêuticas. **Objetivos:** Analisar a interação entre o mesotelioma e o sistema imune, destacando os mecanismos envolvidos na resposta à imunoterapia e suas implicações terapêuticas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e LILACS. Foram utilizados descritores relacionados a mesotelioma, imunoterapia, evasão imune e inibidores de checkpoint, combinados por meio de operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português ou espanhol, abrangendo ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas. Foram excluídos estudos duplicados, não específicos para mesotelioma ou que não abordassem imunoterapia. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados estudos clínicos e mecanísticos relevantes. **Discussão:** Os achados indicam que a eficácia da imunoterapia no mesotelioma está diretamente relacionada à interação entre o tumor e o sistema imune. Ensaios clínicos demonstram melhora na sobrevida com o uso de inibidores de checkpoint, como a combinação de nivolumabe e ipilimumabe¹. Ademais, terapias emergentes, como as células T CAR direcionadas à mesotelina, apresentam resultados promissores⁷. Estudos mecanísticos evidenciam a influência da expressão de PD-L1, da infiltração de linfócitos T e da heterogeneidade tumoral na modulação da resposta imunológica^{9,11}. Entretanto, mecanismos de resistência e o caráter imunossupressor do microambiente tumoral ainda representam desafios à eficácia terapêutica¹². **Conclusão:** A imunoterapia representa um avanço relevante no tratamento do mesotelioma, sendo influenciada pela complexa interação entre o tumor e o sistema imune. Apesar dos avanços, limitações relacionadas à resistência terapêutica e à variabilidade da resposta reforçam a necessidade de novas abordagens e investigações futuras.

Palavras-chave: Mesotelioma; Imunoterapia; Sistema imunológico; Checkpoints imunológicos; Microambiente tumoral.

Referências Bibliográficas:

1. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375–386.
2. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and efficacy of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):623–630.
3. Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, Zimmerman AI, Lalezari F, Thunnissen E, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1569–1576.
4. Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5485–5492.
5. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Second- or third-line nivolumab vs placebo in relapsed malignant pleural mesothelioma (CONFIRM): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1530–1540.
6. Hassan R, Alley E, Kindler H, Antonia S, Jahan T, Honarmand S, et al. Clinical response of advanced malignant mesothelioma to anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):8503.
7. Adusumilli PS, Zauderer MG, Rivière I, Solomon SB, Rusch VW, O'Cearbhaill RE, et al. A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in combination with pembrolizumab in patients with malignant pleural disease. *Nat Med*. 2021;27(6):1103–1111.
8. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, Califano R, Hanna GG, Hill K, et al. Nivolumab versus placebo in relapsed mesothelioma: the CONFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1530–1540.
9. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, et al. Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1548–1565.
10. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations and pathways. *Nat Genet*. 2016;48(4):407–416.
11. Mansfield AS, Peikert T, Smadbeck JB, Udell JB, Garcia-Rivera E, Elsbernd L, et al. Neoantigenic potential and immune microenvironment in mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4733–4742.
12. Marcq E, Pauwels P, van Meerbeeck JP, Smits EL. Targeting immune checkpoints in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2015;87(2):107–114.