

Incidência de biomarcadores oncológicos diante da imunomodulação: revisão sistemática

Incidence of oncological biomarkers in the face of immunomodulation: systematic review

DOI:10.34119/bjhrv6n1-011

Recebimento dos originais: 04/12/2022

Aceitação para publicação: 03/01/2023

Vinícius de Almeida Moura

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho

Endereço: R. Pedro Fioreti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: amoura.vine@gmail.com

Joane Caroline Menck

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho

Endereço: R. Pedro Fioreti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: joanemenck@gmail.com

Bárbara Lima Guerra

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho

Endereço: R. Pedro Fioreti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: barbaralimaguerra@gmail.com

Giovanna Pereira de Holanda

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho

Endereço: R. Pedro Fioreti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: giovannapholanda1@gmail.com

Ana Luiza Galissi Gaeta de Paula

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho

Endereço: R. Pedro Fioreti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: anagalissi@hotmail.com

Jhosy Andrade

Mestre nas Áreas de Ciência da Saúde

Instituição: Universidade Nove de Julho

Endereço: R. Pedro Fioreti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: jhosyandrade24@gmail.com

Vinicius Lino de Souza Neto

Doutorando na área de Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Endereço: R. Botucatu, 740, Vila Clementino, São Paulo - SP, CEP: 04023-062

E-mail: viniciuslinoufcg@gmail.com**RESUMO**

Introdução: Os biomarcadores têm como definição de entidades físicas, imagens ou manifestações indiretas de um estado fisiológico que indica a presença de um processo biológico, patológico ou resposta medicamentosa, como no processo de imunomodulação. **Objetivo:** identificar os biomarcadores provenientes da imunomodulação em neoplasias por meio da análise acurada dos estudos clínicos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão Sistemática, em que buscou-se por estudos nas bases de dados Pubmed, Scopus, Cinahl, Web of Science, e The Cochrane Data Base, por pesquisas voltadas na relação entre a incidência de biomarcadores diante da imunomodulação. Os estudos foram analisados frente aos critérios de qualidade metodológica e evidência científica. **Resultados:** Após análise dos ensaios clínicos e outros estudos que apresentaram robustez científica, fica claro que a relação seja o tempo de vida, frequência e dose interferem no surgimento do biomarcador. Assim, o biomarcador com maior frequência foi T-cells, sendo seguidos por PD-1 e PD-L1. **Conclusão:** Dentre os estudos analisados, evidencia que essa relação de imunomodulação e mapeamento do biomarcador contribuem para desenvolvimento de vias terapêuticas que provoquem menor evento adverso na terapia contra o câncer.

Palavras-chave: imunomodulação, pesquisa clínica, biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: Biomarkers are defined as physical entities, images or indirect manifestations of a physiological state that indicate the presence of a biological, pathological process or drug response, as in the immunomodulation process. **Objective:** to identify biomarkers from immunomodulation in neoplasms through an accurate analysis of clinical studies. **Methodology:** This is a systematic review, in which we searched for studies in Pubmed, Scopus, Cinahl, Web of Science, and The Cochrane Data Base databases, for research focused on the relationship between the incidence of biomarkers in the face of immunomodulation. The studies were analyzed against the criteria of methodological quality and scientific evidence. **Results:** After analyzing clinical trials and other studies that showed scientific robustness, it is clear that the relationship between lifetime, frequency and dose interferes in the emergence of the biomarker. Thus, the most frequent biomarker was T-cells, followed by PD-1 and PD-L1. **Conclusion:** Among the studies analyzed, it is evident that this relationship of immunomodulation and biomarker mapping contribute to the development of therapeutic pathways that cause less adverse events in cancer therapy.

Keywords: immunomodulation, clinical research, biomarker.

1 INTRODUÇÃO

A prática da imunomodulação dispõe do controle das reações imunológicas de um organismo frente a um agente imunomodulador que as ajusta conforme o nível desejado. As

drogas imunomoduladoras são utilizadas para o tratamento de diversas doenças, como para o câncer (REYES SEBASTIÁN et al., 2020)

À medida que a pesquisa em imuno-oncologia se desenvolve inúmeros biomarcadores vêm sendo explorados. Os biomarcadores são entidades físicas, imagens ou manifestações indiretas de um estado fisiológico que indica a presença de um processo biológico, patológico ou resposta medicamentosa. Os biomarcadores oncológicos, por sua vez, costumeiramente são referidos como proteínas, genes e outras moléculas que influenciam o curso das células cancerígenas e como estas influenciam no tratamento (UMAR ASSAD et al., 2012)

Os avanços significativos na caracterização genética e molecular do câncer, bem como os progressos na compreensão da carcinogênese molecular, proporcionam o desenvolvimento de biomarcadores moleculares que visam um efeito prognóstico, estratificador de risco e de tomada de decisões quanto à escolha do regime terapêutico (UMAR ASSAD et al., 2012; NANI et al., 2021).

Embora o recente sucesso clínico das diferentes estratégias imunoterápicas e biomarcadoras tenha impactado na mudança do paradigma terapêutico de diversos tipos de neoplasias, há ainda, tumores que permanecem altamente resistentes à prática da imunomodulação(UMAR ASSAD et al., 2012).

Um desses exemplos é o marcador PD-L1 que transmite sinais para a inibição das células T, reduzindo assim por consequência o TCD8 e assim afetando a resposta imune e que leva ao crescimento tumoral. E com isso acarreta em uma resistência às drogas imunomoduladoras (LIU et al, 2022).

Além disso, um dos casos que os biomarcadores têm se demonstrado positivamente para o tratamento imunoterápico é na leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T). Neste caso as células natural killer (NK), não possuem a mesma eficiência por na sua maturação adquirirem efeitos citotóxicos e o que leva há um fator de pior prognóstico. Para isso, na imunoterapia se utilizam células de NK saudáveis. (DEL GAIZO et al, 2022)

Nesse contexto, o objetivo deste artigo refere-a identificar o biomarcadores provenientes da imunomodulação em neoplasias por meio da análise acurada dos estudos clínicos. A proposta refere que por meio dessa identificação é possível analisar e viabilizar caminhos terapêuticos com potencialidade de cura ou melhorias na qualidade de vida do paciente.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática definida pela Cochrane Library. Para nortear a produção desse estudo, foi aplicado o checklist recomendado pela diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA, com o objetivo de promover uma avaliação crítica do estudo em questão (Moher et al.,).

Para construção da pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia PICO, composta por fundamentos essenciais para busca bibliográfica de evidências voltadas à resolução da questão clínica levantada. Caracteriza-se a quatro componentes importantes para a formulação da questão de pesquisa, sendo: P: participante (*patient*); I: intervenção (*intervention*); C: comparação (*comparison*) ; O: desfecho (*outcome*).

Assim, a pergunta que norteou o estudo de revisão sistemática foi: De que forma a incidência de determinados biomarcadores oncológicos atuam na imunomodulação do câncer?

A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2022, por quatro pesquisadores de forma pareada. A busca de dados foi realizada a partir de bases como, Pubmed, Scopus, Cinahl, Web of Science, e The Cochrane Data Base. Foram utilizados descritores em inglês, selecionados a partir do *Medical Subject Headings* - *MeSH*, como: Immunomodulation, Clinical research e Biomarker.

Quadro 1 - Estruturação dos cruzamentos entre descritores e booleanos, São Paulo/SP, 2022

Base: Medline/PubMed Cruzamento de Descritores/ MeSH: “Immunomodulation” AND “Clinical Research” AND “Biomarker”
Base: Embase Cruzamento de Descritores/ MeSH: “Immunomodulation” AND “Biomarker” AND “Clinical Research”
Base: ScienceDirect Cruzamento de Descritores/ MeSH: “Biomarker” AND “Clinical Trial” AND/OR “Immunomodulator”
Base: Scopus Cruzamento de Descritores/ MeSH: “Clinical Trial” AND “Clinical Research” AND “Biomarker”
Base: Cochrane Library Cruzamento de Descritores/ MeSH: “Immunomodulation” AND “Clinical Research” AND “Biomarker” AND “Immunomodulators”

Para a seleção e inclusão dos artigos na revisão sistemática adotaram-se os seguintes critérios de elegibilidade, como: ensaios clínicos randomizados que teve como intervenção a aplicabilidade de imunomodulador nas bases nacionais e internacionais. Os critérios de exclusão foram: pesquisa que evidenciasse outro tipo de abordagem tópica, ou outro tipo de

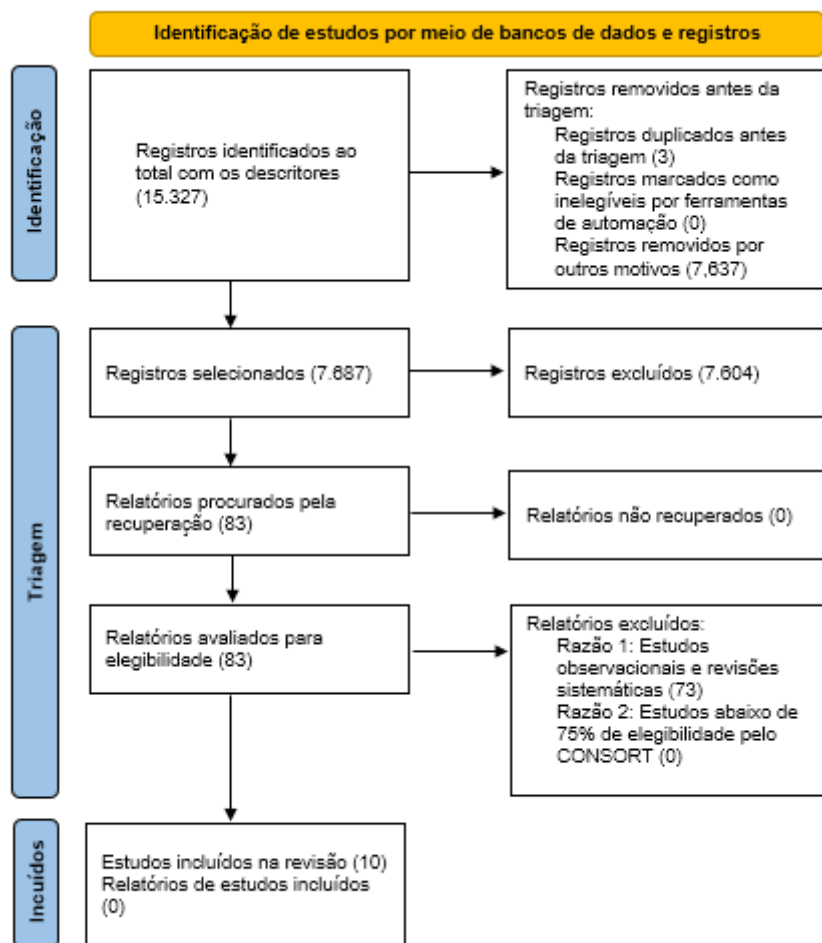
desenho metodológico. Justifica-se a ausência da temporalidade por ser uma temática com abordagem limitada e que está em menor frequência nos trabalhos.

Assim, por meio da estratégia de busca foram identificados um total de 15.327 artigos. E inicialmente foram excluídos da amostra 7.687, após a aplicabilidade dos critérios supracitados. Logo em seguida, os pesquisadores utilizaram a plataforma Rayyan como ferramenta de pareamento para analisar os estudos por meio do título e resumo. Para isso, quatro avaliadores doutores analisaram a produção de forma pareada em conjunto com pesquisadores da Universidade de Ottawa – Canadá, com a pretensão de filtrar os estudos que não colaboravam com o objetivo dessa pesquisa.

De posse com o banco de artigos, pré-selecionados, foi utilizado um instrumento para a coleta de dados com as respectivas informações, nome, título, objetivo e metodologia. E para gerar maior confiabilidade dos estudos os pesquisadores analisaram a estrutura metodologia dos artigos por meio do *Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT*, um conjunto de recomendações que se destinam a promover a aplicabilidade das conclusões alcançadas a partir da questão de pesquisa.

A partir disso, foram incluídos estudos com percentual de 75% ou mais, somado a isso, avaliou a evidência científica do estudo por meio do *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* (STILLWELL et al., 2010) para avaliar a qualidade dos estudos, e aqueles estudos que atingiram um escore de sete, do máximo possível de dez pontos foram incluídos na amostra final que chegou a um montante de 10 artigos selecionados, como revela o fluxograma 1 abaixo.

Figura 1- Processo de identificação, triagem e inclusão de estudos da revisão sistemática, São Paulo/SP, 2022



3 RESULTADOS

Analisando os 10 artigos que compõem a amostra final, evidencia-se por meio de elementos fundamentais como o nome, título, objetivo e metodologia uma relação entre biomarcador e imunomodulador, como pode ser revelado no quadro 02.

Quadro 02 – Relação dos artigos que pertencem ao eixo da temática em questão, conforme critérios, São Paulo/SP, 2022

Nome	Título	Objetivo	Metodologia
MA, Hang et al. 2022	Identification and validation of TNFRSF4 as a high-profile biomarker for prognosis and immunomodulation in endometrial carcinoma	Identify novel prognostic biomarkers for endometrial carcinoma.	Meta-Analysis

GAO, Guohong et al. 2021	Immune classification and identification of prognostic genes for uveal melanoma based on six immune cell signatures	Classify genes that improve the prognosis of uveal melanoma	Prognostic research
POWLES, Thomas et al. 2021	ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma	Evaluate the use of ctDNA as a biomarker of prognosis and guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma	Randomized phase III clinical Trial
GRUNEWALD, Camilla M. et al.2021	Epigenetic Priming of Bladder Cancer Cells With Decitabine Increases Cytotoxicity of Human EGFR and CD44v6 CAR Engineered T-Cells	Evaluate the exposure of CAR T-cell to decitabine in bladder cancer.	Prognostic research/controlled clinical trial
EWERMAN, Lea et al 2020	Immunomodulating Effects Depend on Prolactin Levels in Patients with Hyperprolactinemia	Evaluate if non-pregnancy hyperprolactinemia is associated with immunomodulating effects depending on prolactin levels.	Cross sectional study
WINKLER, Tobias et al. 2018	Immunomodulating expanded placental mesenchymal stromal cells improve muscle function after hip arthroplasty	Evaluate PLX-PAD in the regenerative approach of skeletal muscle injuries.	Randomized phase I/IIa clinical trial
KURGEL, Curtis H. et al 2028	Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations	Analyze the response of aged microenvironment to anti-PD1 therapy.	Controlled clinical trial
GHIRARDELLO, Anna et al 2015	Acute immunomodulatory changes during controlled ovarian stimulation: evidence from the first trial investigating the short-term effects of estradiol on biomarkers and B cells involved in autoimmunity	Evaluate the short-term effects of an E2 increase on BAFF levels and the immunological effects linked to its activities	Case-control study
SULYOK, Irene et al 2012	Effect of preoperative fever-range whole-body hyperthermia on immunological markers in patients undergoing colorectal cancer surgery	Evaluate preoperative fever-range whole-body (FR-WBH) in patients with colorectal cancer.	Subject-blinded, controlled, randomized study

QIN, Shu-Kui et al 2020	Icaritin-induced immunomodulatory efficacy in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Immunodynamic biomarkers and overall survival	Confirm icaritin immunomodulation in advanced HBV-related HCC patients with poor prognosis	Open-label, single-arm multicenter phase II study
-------------------------	--	--	---

Fonte: Pubmed, Scopus, Cinahl, Web of Science, e The Cochrane Data Base

A partir dos elementos apresentados no quadro supracitado os pesquisadores categorizaram as variáveis e correlacionou, ou seja, o imunomodulador e biomarcador em os estudos apresentavam como pode ser visto no quadro 03.

Quadro 3 - Distribuição dos resultados encontrados no estudo, da relação entre biomarcadores e imunomoduladores, São Paulo/SP, 2022

Imunomodulador	Biomarcador	Correlação
TNFRSF4	TCD8+ and TCD4+	TNFRSF4 promotes CD8 and CD4 T-cells proliferation and survival, being a potential indicator of favorable diagnosis in patients with endometrial carcinoma.
NME1	T-cells, IFN- γ , PD-1, PD-L1 and CTLA4	In uveal melanoma NME1 high-expressed can develop poor prognosis in an analysis with biomarkers levels
TMEM255a	T-cells, IFN- γ , PD-1, PD-L1 and CTLA4	In uveal melanoma ITMEM255a high-expressed can develop poor prognosis in an analysis with biomarkers levels.
BEX5	T-cells, IFN- γ , PD-1, PD-L1 and CTLA4	In uveal melanoma BEX5 high-expressed can develop better prognosis in an analysis with biomarkers levels.
ROPN1	T-cells, IFN- γ , PD-1, PD-L1 and CTLA4	In uveal melanoma ROPN1 high-expressed can develop better prognosis in an analysis with biomarkers levels.
LRR1	T-cells, IFN- γ , PD-1, PD-L1 and CTLA4	No difference in uveal melanoma prognosis can be seen with LRR1 high-expression in the interaction with biomarkers.
ST13	T-cells, IFN- γ , PD-1, PD-L1 and CTLA4	No difference in uveal melanoma prognosis can be seen with ST13 high-expression in the interaction with biomarkers.

Atezolizumab (anti-PD-L1)	ctDNA, PD-1 and PD-L1	Patients with high ctDNA have better prognosis when using atezolizumab.
Decitabine	CAR T-cell and PD-L1	The combination of decitabine and CAR T-cells therapy make a new attractive approach in treatment of bladder cancer.
Prolactin	Th1, Th2, CCL22, CXCL1 and CXCL13	CCL22, CXCL1 and CXCL13 were elevated in presence of hyperprolactinemia.
PLX-PAD	IL-10 and T-cells	Low-dose PLX-PAD outperformed High-dose and demonstrated efficacy in the treatment of muscular injuries.
anti-PD1	T-cells and PD-1	Aged patients have a lower population of regulatory T-cells in tumor microenvironment and have a better response to anti-PD1.
17β-Estradiol (E2)	B cell-activating factor (BAFF) and immunoglobulins	BAFF and E2 are normally higher in autoimmune disease, but the results suggest that increasing E2 in normal patients does not increase BAFF numbers.
Fever-range whole-body (FR-WBH)	TNF-α, PCT, IL-6/10, HLA-DR and LBP	After surgery, TNF-α was near baseline and PCT are increased in patients with preoperative FR-WBH; There were no significant differences for IL, HLA-DR, or LBP
Icaritin	AFP, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, and TNF-α	Elevated levels of AFP, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, and TNF-α cytokines were correlated with survival in HCC icaritin treatment.

Fonte: Pubmed, Scopus, Cinahl, Web of Science, e The Cochrane Data Base

4 DISCUSSÃO

Os mecanismos genéticos e epigenéticos são contribuintes essenciais para a iniciação e progressão das neoplasias, bem como para a ativação, diferenciação e funções efetoras das células imunes. Os inibidores epigenéticos por sua vez, podem remodelar a diferenciação e os fenótipos imunes das células cancerígenas bem como das células imunológicas, além da possibilidade de influenciar no microambiente tumoral e nos principais componentes da sinalização da apoptose nas células (GRUNEWALD, 2021).

Os inibidores de ponto de verificação imunológico apresentam um papel fundamental na ocorrência de alguns tipos de neoplasias. Esses checkpoints imunológicos ao bloquear a via

inibitória entre os linfócitos T e as células tumorais ou células apresentadoras de antígeno, visam liberar o freio das células T anergizadas e reativar sua função citolítica antitumoral (LOPES, 2022).

De acordo com o estudo publicado em 2021 pela Scientific reports, foi observado que o anticorpo antiproteína de morte celular programada 1 (anti PD-1) pembrolizumab estende a sobrevida livre de progressão e sobrevida global de pacientes com melanoma cutâneo avançado (GAO, 2021). Em contrapartida, o aumento da via anti PD-1 apresentou um pior prognóstico no câncer de próstata, de acordo com o estudo publicado pela Oncotarget em 2017 (NESS, 2017).

De acordo com um estudo publicado em 2022 pela BMC Câncer, a Superfamília do Receptor do Fator de Necrose Tumoral Membro 4 (TNFRSF4) foi reconhecida como um fator de bom prognóstico em pacientes com câncer endometrial e se encontra diretamente relacionada a resultados clínicos favoráveis no processo saúde-doença em questão. (Ma H, 2022)

Em convergência com tais dados, um estudo publicado em 2021 pela JCI Insight, evidencia a correlação da contribuição da molécula TNFRSF4 na patogênese da leucemia mielóide crônica, a qual atua reduzindo a ação de Tregs responsáveis por proteger a doença da eliminação por células do sistema imune, e dessa forma, resulta em uma melhor imunidade antileucêmica. (HINTERBRANDNER, 2021) Em ambos os casos, nota-se os benefícios encontrados no papel de tal biomarcador, o qual apresenta resultado satisfatório no prognóstico de determinadas doenças cancerígenas, como o câncer endometrial e a leucemia mielóide crônica.

As vias de sinal interleucina-6 (IL-6)/JAK/STAT3 apresentam múltiplos papéis regulatórios na modulação da via imunológica de determinadas neoplasias (QUEIROZ et. al., 2021). No Carcinoma Hepatocelular Avançado decorrente da infecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV), essas vias apresentam considerada relevância ao analisar a inflamação crônica, grau de progressão e tolerância imunológica deste tumor. No estudo publicado na Cancer Science em 2020, observou-se a relação da Icaritina, um imunomodulador de células T, no microambiente tumoral, o qual interage com o complexo proteico e modula a interleucina-6 (IL-6)/JAK/Stat3, citocinas, pontos de verificação imunológicos, células imunes e antígeno tumoral α -fetoproteína (AFP) (QIN, 2020).

Nesse mesmo estudo, é notável uma estreita relação entre o tratamento com Icaritina em pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC) avançado e um melhor controle da progressão do tumor em associação com melhora da sobrevida. (QIN, 2020) Em paralelo a esse estudo, uma evidência científica publicada em 2020 pela Chemo-Biological Interactions diz a respeito

dos benefícios do uso da Icaritina no tratamento do HCC, entre estes, destacam-se, a inibição da proliferação celular cancerígena e a indução da apoptose de células tumorais (BAILLY, 2020).

Nesse contexto, evidencia-se que estudos dessa magnitude favorecem o delineamento de terapêuticas direcionadas aos alvos específicos de tratamento contra o câncer, os quais influenciam diretamente no prognóstico de pacientes oncológicos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os estudos analisados, sendo poucos, porém com robustez científica, e com um bom nível de evidencia, observou uma concordância entre os pesquisadores sobre o mapeamento dos biomarcadores e a imunomodulação. Assim, o biomarcador com maior frequência foi T-cells, sendo seguidos por PD-1 e PD-L1. Acredita-se que dentre as limitações que o estudo proporciona está o processo de análise dos vieses dos estudos selecionados, que interfere na acurácia dos achados e na simplificação do desfecho.

REFERÊNCIAS

- BAILLY, Christian. Molecular and cellular basis of the anticancer activity of the prenylated flavonoid icaritin in hepatocellular carcinoma. **Chemico-Biological Interactions**. Vol. 325. Jul. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279720302556?via%3Dihub>. Acesso em: 09 out. 2022.
- GAIZO, Martina Del; SERGIO, Ilaria; LAZZARI, Sara; et al. MicroRNAs as Modulators of the Immune Response in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **Int J Mol Sci**. v. 23, n. 829, p. 1-55 Jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8776227/>. Acesso em: 10 out. 2022.
- GAO, Guohong; YU, Zhilong; ZHAO, Xiaoyan; et al. Immune classification and identification of prognostic genes for uveal melanoma based on six immune cell signatures. **Sci Rep**. v. 11, n. 22244, p. 1-12. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-01627-2>. Acesso em: 07 out. 2022.
- GRUNEWALD, Camilla; HAIST, Corinna; König, Carolin; et al. Epigenetic Priming of Bladder Cancer Cells With Decitabine Increases Cytotoxicity of Human EGFR and CD44v6 CAR Engineered T-Cells. **Front Immunol**. v. 12, n. 782448, p. 1-15, Nov 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34868059/>. Acesso em: 10 out. 2022
- HINTERBRANDNER, Magdalena; RUBINO, Viviana; STOLL, Carina; et al. Tnfrsf4-expressing regulatory T cells promote immune escape of chronic myeloid leukemia stem cells. **JCI Insight**. v.6, n. 23, p. 1-20 Dec. 2021. Disponível em: <https://insight.jci.org/articles/view/151797>. Acesso em: 11 out. 2022.
- LIU, Jiaying; PENG, Xueqiang; YANG, Shuo; et al. Extracellular vesicle PD-L1 in reshaping tumor immune microenvironment: biological function and potential therapy strategies. **Cell Commun Signal**, v. 20, n. 1, :14. Jan. 2022. Disponível em: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-021-00816-w#citeas>. Acesso em: 10 out. 2022.
- LOPES, Lara Andrade; ROCHA, Luiza Cadaval; CASTRO, João Vitor Anacleto de; et al. The influence of checkpoint inhibitors on cancer patient survival. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 5 n. 2. p. 5635- 5343 Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/45904#:~:text=A%20imunoterapia%20com%20inibidores%20de,%2C%20intestinal%2C%20hep%C3%A1tico%20e%20g%C3%A1strico>. Acesso em: 14 out. 2022.
- MA, Heng; FENG, Peng-hui; YU, Shuang-ni; et al. Identification and validation of TNFRSF4 as a high-profile biomarker for prognosis and immunomodulation in endometrial carcinoma. **BMC Cancer**, v. 13, n. 22, p. 543 May. 2022. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-09654-6#citeas>. Acesso em: 12 out. 2022.
- MOHER, David. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement; **PLoS Med**, v. 21, n. 6, p. 1- 22, July 2009. Available from:

<<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>> access on 17. Oct. 2022

NANI, Maria. et.al. The performance of immunotherapy in reducing tumor cells: an integrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v.7, n.4, p.41136-41149, Apr 2021. Available from: < <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/28632>> Access on: 17. Oct. 2022

NESS, Nora; ANDERSEN, Sigve; KHANEHKENARI, Mehrdad Rakaee; et al. The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort. **Oncotarget**. v. 8, n. 16, p. 26789-26801, Apr 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460462/>. Acesso em: 15 out. 2022.

QIN, Shu-Kui; LI, Qing; XU, Jian Ming; et al. Icaritin-induced immunomodulatory efficacy in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Immunodynamic biomarkers and overall survival. **Cancer Sci**, v. 111, n. 11, p. 4218-4231, Nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889778/>. Acesso em: 09 out. 2022.

QUEIROZ, Ana et. al. Analysis of blood biomarkers for detection of gastric neoplasms: an integrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, p. 13542-13552. May/Jun 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/31657/pdf>. Acesso em: 15 out. 2022.

REYES, Sebastián J. et al . Cancer immunotherapy: an update. **Rev. méd. Chile**, Santiago , v. 148, n. 7, p. 970-982, July 2020 . Available from <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Oct. 2022. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700970>.

STILLWELL S. et al. Evidence-based practice: step by step. **Am J Nurs** [Internet]. 2010[cited 2014 jun 15];110(5):41-7. Available from:http://journals.lww.com/ajnonline/Fulltext/2010/01000/Evidence_Based_Practice__Step_by_Step__The_Seven.30.aspx

UMAR, Assad; DUNN, Barbara K. ; GREENWALD, Pedro. Future directions in cancer prevention. *Nat Rev Cancer*, v. 12, n. 12, p. 835-848 Nov. 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc3397#citeas>. Acesso em: 09 out. 2022.