

Avanços e desafios da imunoterapia no tratamento do câncer: abordagens atuais, mecanismos de ação e perspectivas futuras

Advances and challenges in cancer immunotherapy: current approaches, mechanisms of action, and future perspectives

Lais Batista Mendes¹
Andressa Karina Lima Silva²
Bárbara de Medeiros Rocha³
Aislany Mikaely Soares da Costa⁴
Laianny Hellen Pereira Santos⁵
Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira⁶

RESUMO

Objetivo: Este estudo visa explorar os avanços recentes e os desafios da imunoterapia no tratamento do câncer, abordando as diversas estratégias atualmente em uso, seus mecanismos de ação e as perspectivas futuras para sua aplicação clínica. **Metodologia:** Foi uma Revisão Integrativa da Literatura, realizada por meio de uma análise abrangente da literatura científica atual, incluindo artigos, estudos de caso e revisões sistemáticas. Foram levadas em consideração as principais classes de imunoterapias, como inibidores do checkpoint imunológico, terapias celulares, vacinas terapêuticas anticorpos monoclonais e o uso de biomarcadores dos últimos 5 anos. **Resultados:** Os resultados indicam que a imunoterapia tem demonstrado eficácia em vários tipos de câncer, proporcionando respostas duradouras em alguns pacientes. No entanto, também foram identificados desafios significativos, como a variabilidade nas respostas dos pacientes, efeitos colaterais e questões relacionadas ao acesso e ao custo dos tratamentos. **Conclusões:** Embora os avanços na imunoterapia representem uma promissora estratégia no combate ao câncer, é necessário abordar os desafios clínicos e éticos associados. Futuros estudos devem se concentrar na personalização das terapias, na compreensão dos mecanismos de resistência e na expansão do acesso a esses tratamentos inovadores.

Palavras-Chave: Imunoterapia; Agentes Anticâncer; Oncologia.

ABSTRACT

Objective: This study aims to explore recent advances and challenges in immunotherapy for cancer treatment, addressing the various strategies currently in use, their mechanisms of action, and future perspectives for clinical application. **Methodology:** A comprehensive review of the current scientific literature was conducted, including articles, case studies, and systematic reviews. The main classes of immunotherapies considered include immune checkpoint inhibitors, cellular therapies, therapeutic vaccines, monoclonal antibodies, and the use of biomarkers. **Results:** The findings indicate that immunotherapy has shown efficacy in various types of cancer, providing durable responses in some patients. However, significant challenges have also been identified, such as variability in patient responses, side effects, and issues related to access and treatment costs. **Conclusions:** While advances

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: laismendes@med.fiponline.edu.br

²Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: andressasilva@med.fiponline.edu.br

³Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: barbararocha@med.fiponline.edu.br

⁴Estudante de medicina pelo Instituição: Centro Universitário de Patos, Patos-PB. E-mail: aislanycosta@med.fiponline.edu.br

⁵Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: laiannysantos@med.fiponline.edu.br

⁶Doutora em Farmacoquímica. Orientadora. Docente de Medicina. Centro Universitário de Patos - UNIFIP. Patos-PB. Email: raquelsousa@fiponline.edu.br

in immunotherapy represent a promising strategy in the fight against cancer, it is essential to address the associated clinical and ethical challenges. Future studies should focus on personalizing therapies, understanding resistance mechanisms, and expanding access to these innovative treatments.

Keywords: Immunotherapy; Cancer Agents; Oncology.

INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais responsáveis por mortes no mundo, e a ausência de biomarcadores adequados para detecção ou diagnóstico precoce faz com que muitos pacientes sejam diagnosticados em estágios avançados da doença. Isso restringe consideravelmente as opções de tratamento eficaz. As abordagens tradicionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, têm mostrado eficácia limitada para aqueles com câncer em estágios avançados, destacando a necessidade urgente de novas terapias inovadoras. Nesse contexto, a imunoterapia tem emergido como uma abordagem promissora, oferecendo esperança a pacientes com tumores resistentes às terapias convencionais. Este estudo explora os principais avanços em imunoterapia, incluindo inibidores de checkpoint imunológico, terapias com células CAR-T, vacinas terapêuticas e anticorpos monoclonais, além de discutir o papel dos biomarcadores na personalização do tratamento.

A imunoterapia tem emergido como uma solução inovadora no campo do tratamento oncológico, especialmente para pacientes que não obtêm resultados satisfatórios com os tratamentos tradicionais. Ao contrário das abordagens convencionais, que frequentemente enfrentam limitações em termos de especificidade e efeitos colaterais, a imunoterapia oferece uma alternativa baseada na ativação e amplificação das respostas imunológicas do próprio paciente. Essa estratégia representa uma grande promessa para superar a resistência tumoral e melhorar os desfechos terapêuticos, especialmente em casos de cânceres avançados ou refratários. O aprofundamento no estudo dessas terapias é crucial para entender sua eficácia, refinar seus mecanismos de ação e abordar os desafios associados, visando oferecer opções de tratamento mais eficazes e personalizadas para pacientes com tumores resistentes.

Os inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4, têm mostrado sucesso ao desbloquear o potencial do sistema imunológico, que é frequentemente suprimido pelas células tumorais. Estes agentes atuam bloqueando as proteínas que impedem as células T de atacar as células cancerosas, permitindo uma resposta imunológica mais robusta e prolongada contra o tumor (Bachmann et al., 2024).

A terapia com células T geneticamente modificadas (CAR-T) representa um avanço revolucionário ao alterar geneticamente as células T do paciente para reconhecer e atacar antígenos específicos presentes nas células tumorais. Essa abordagem tem demonstrado eficácia notável, especialmente em leucemias e linfomas, oferecendo esperança para pacientes com câncer hematológico resistente (Zhang et al., 2024).

As vacinas terapêuticas têm o objetivo de estimular o sistema imunológico para atacar antígenos tumorais específicos. Diferente das vacinas preventivas, estas são projetadas para tratar o câncer, promovendo uma resposta imunológica direcionada contra as células tumorais remanescentes após a terapia inicial ou como terapia adjuvante (Cohen et al., 2024).

Os anticorpos monoclonais são proteínas projetadas para se ligar a antígenos específicos na superfície das células tumorais. Exemplos como o trastuzumabe e o rituximabe não apenas marcam as células cancerosas para destruição pelo sistema imunológico, mas também podem induzir apoptose direta nas células tumorais (Wang et al., 2024).

Biomarcadores desempenham um papel crucial na personalização e otimização da imunoterapia, permitindo a identificação de pacientes que têm maior probabilidade de responder a determinadas terapias e monitorando a eficácia do tratamento (Silva et al., 2024). A combinação dessas novas terapias, a adaptação dos tratamentos com base em biomarcadores e a compreensão dos desafios associados, como efeitos colaterais e resistência ao tratamento, são essenciais para avançar na luta contra o câncer.

O objetivo geral deste estudo é analisar os avanços recentes na imunoterapia do câncer, com foco específico em inibidores de checkpoint imunológico, terapias com células CAR-T, vacinas terapêuticas e anticorpos monoclonais. O estudo também visa explorar o papel dos biomarcadores na personalização e otimização das terapias imunológicas, assim como discutir os principais desafios e perspectivas futuras para a aplicação clínica desses tratamentos. Através dessa análise, busca-se contribuir para o avanço do conhecimento na área e promover estratégias que possam melhorar os resultados terapêuticos e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

MÉTODO

Este trabalho configura-se como uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) do tipo exploratória, incorporando abordagens tanto quantitativas quanto qualitativas, com base em

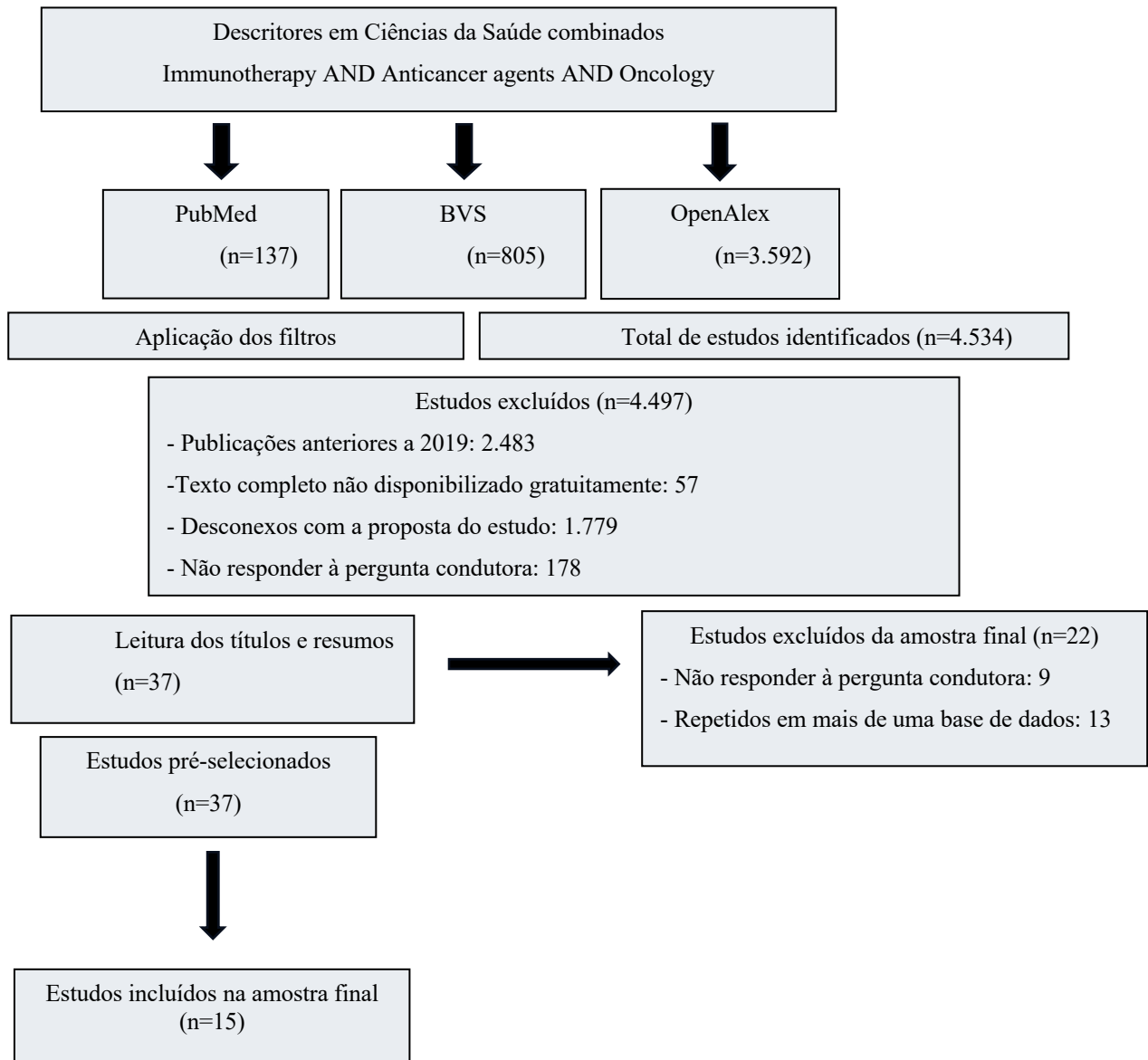
uma questão central. O processo de pesquisa foi dividido em seis etapas: definição do tema e elaboração da pergunta de pesquisa, aplicação de critérios de inclusão e exclusão, identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, categorização dos artigos, análise dos resultados e apresentação de uma síntese dos conhecimentos adquiridos. (De Sousa; Bezerra; Do Egypto; 2023).

A primeira fase do projeto envolveu a definição do tema central com o objetivo de responder à questão norteadora da pesquisa: "Quais são os avanços recentes na imunoterapia contra o câncer e como essas inovações têm influenciado a eficácia do tratamento?". Na segunda fase, foi realizada uma busca pela literatura científica disponível, utilizando descritores específicos em Ciências da Saúde (DeCS) usando os termos em inglês, como Immunotherapy AND Cancer agents AND Oncology. As fontes selecionadas para a busca incluíram as seguintes bases de dados: Medical Publisher (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e OpenAlex.

A terceira e a quarta etapas do processo foram focadas na aplicação de critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos. Para a inclusão, foram estabelecidos os seguintes critérios: estudos publicados entre 2019 e 2024, e foram considerados apenas artigos disponíveis em texto completo gratuitamente.

Posteriormente, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: estudos que estavam repetidos ou duplicados nas bases de dados, os que não possuíam o conteúdo gratuito, os que não abordavam diretamente tópicos relacionados ao tema do estudo, bem como aqueles que não respondiam à pergunta norteadora. Diante disso, para uma visualização clara do processo de amostragem, o fluxograma foi apresentado na Figura 1, que ilustra detalhadamente o processo de seleção, resultando em uma amostragem final composta por 15 artigos.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Para a avaliação dos artigos escolhidos, foi realizada uma leitura completa de cada publicação, visando à extração de informações relevantes. Foram registrados o nome dos autores, o ano de publicação, o país de origem, o idioma, o periódico em que o artigo foi publicado, o título, o tipo de pesquisa (Quadro 1) e os principais resultados de cada estudo (Quadro 2). A organização dessas informações foi realizada em tabelas no software Word, com o intuito de facilitar a análise e a síntese dos dados.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Altaf <i>et al</i> (2022).	Recent advances in immune checkpoint inhibitors for non-small lung cancer treatment.	Inglês/ China e Paquistão	Frontiers in oncology	Revisão Narrativa
Besse <i>et al</i> (2024).	Biomarker-directed targeted therapy plus durvalumab in advanced non-small-cell lung cancer: a phase 2 umbrella trial.	Inglês/ EUA	Nature medicine	Estudo Clínico
Birnboim-Perach e Benhar. (2024).	Using Combination therapy to overcome diverse challenges of Immune Checkpoint Inhibitors treatment.	Inglês/ Israel	International Journal of Biological Sciences	Revisão Crítica
Branchoux <i>et al</i> (2019).	Immune-checkpoint inhibitors and candidate surrogate endpoints for overall survival across tumour types: A systematic literature review	Inglês/	Critical Reviews in Oncology/Hematology	Revisão sistemática
Calvo <i>et al</i> (2021).	Safety, pharmacokinetics, and efficacy of budigalimab with rovalpituzumab tesirine in patients with small cell lung cancer.	Inglês/ Espanha	Cancer Treatment and Research Communications	Estudo Clínico
Fantini, Tsang e Arlen. (2024).	Generation of the therapeutic monoclonal antibody NEO-201, derived from a cancer vaccine, which targets human malignancies and immune suppressor cells.	Inglês/ EUA	Expert Review of Vaccines	Revisão Crítica
Fonseca <i>et al</i> (2023).	Biomarcadores no diagnóstico de doenças.	Português e espanhol/ Brasil	Revista Foco	Revisão sistemática
Franzin <i>et al.</i> (2020).	The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand?	Inglês/ Itália	Frontiers in immunology	Revisão Narrativa
Gangaev <i>et al</i> (2024).	mRNA-1273 vaccination induces polyfunctional memory CD4 and CD8 T cell responses in patients with solid cancers undergoing immunotherapy or/and chemotherapy.	Inglês/ Países Baixos	Frontiers in Immunology	Prospectivo, multicêntrico, com análise de respostas imunológicas em pacientes com câncer.
Goleva <i>et al</i> (2021).	Our current understanding of checkpoint inhibitor therapy in cancer immunotherapy	Inglês/ EUA	Annals of Allergy, Asthma & Immunology	Revisão Narrativa
Hudson (2022).	Investigating the Intrinsic Role of Programmed Death Ligand-1 in Human Cancers.	Inglês/ Reino Unido	Sheffield Hallam University (United Kingdom) ProQuest Dissertations & Theses	Tese
Le Louedec <i>et al</i> (2020).	Cancer Immunotherapy Dosing: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective	Inglês/ França	Vaccines	Revisão Sistemática
Oordeckers <i>et al</i> (2024).	Imunoterapia com células car-t como nova perspectiva de tratamento das neoplasias hematológicas.	Português/ Brasil	Brazilian Journal of Health Review	Revisão Integrativa
Ozer <i>et al</i> (2021).	The Role of Immune Checkpoint Blockade in the Hepatocellular	Inglês/ EUA	Frontiers in Oncology	Revisão Narrativa

	Carcinoma: A Review of Clinical Trials			
Peters <i>et al</i> (2019).	How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer.	Inglês/ Suíça, Alemanha, China, EUA, Países Baixos	Annals of oncology	Revisão Sistematizada
Rizzo <i>et al</i> (2021).	Predictive Biomarkers for Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: Where Do We Stand?	Inglês/ Itália	Frontiers in oncology	Revisão Narrativa
Rizzo, Ricci e Brandi. (2021).	PD-L1, TMB, MSI, and Other Predictors of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Biliary Tract Cancer.	Inglês/ Itália	Cancers	Revisão Sistemática
Rosenthal <i>et al</i> (2024).	Comparisons of treatment outcomes of epcoritamab versus chemoimmunotherapy, polatuzumab-based regimens, tafasitamab-based regimens, or chimeric antigen receptor T-cell therapy, in third-line or later relapsed/refractory large B-cell lymphoma.	Inglês/ EUA	Journal of Hematology & Oncology	Estudo observacional
Saad <i>et al</i> (2023).	Trial Design for Cancer Immunotherapy: A Methodological Toolkit.	Inglês/ Bélgica	Cancers	Revisão Narrativa
Teixeira <i>et al</i> (2019).	Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura.	Português/ Brasil	HU Revista	Revisão Literária
Yusupbekov et al (2020).	A review of modern immunotherapy in gastrointestinal malignant tumors.	Russo/ Uzbequistão	Евразийский Союз Ученых,	Revisão Narrativa

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 2 apresentam-se os principais resultados desta revisão.

Quadro 2: Principais resultados dos estudos selecionados na pesquisa

Autores (Ano)	Principais Resultados (os que respondem a questão de pesquisa)
Altaf <i>et al.</i> (2022).	O artigo trata sobre os avanços recentes em inibidores de pontos de verificação para o tratamento do câncer de pulmão de pequenas células não avançado, destaca inovações como novas combinações de terapias, identificação de biomarcadores para seleção de pacientes e melhor compreensão dos perfis de resposta. Essas inovações têm aumentado a eficácia dos tratamentos, resultando em melhores taxas de resposta e sobrevida. Além disso, a personalização das terapias com base em características individuais dos tumores está aprimorando os resultados clínicos e contribuindo para abordagens mais eficazes na imunoterapia.
Besse <i>et al.</i> (2024).	O estudo debate sobre terapia direcionada a biomarcadores combinada com durvalumab em câncer de pulmão de pequenas células não avançado representa um avanço significativo na imunoterapia. Os resultados da fase 2 do ensaio "umbrella" demonstram como a combinação de terapias personalizadas com inibidores de checkpoint pode aumentar a eficácia do tratamento. Essa abordagem permite que os tratamentos sejam adaptados às características

	moleculares específicas dos tumores, potencializando a resposta imunológica e melhorando as taxas de sobrevida. Essas inovações evidenciam a importância da personalização na terapia do câncer, levando a resultados clínicos mais positivos.
Calvo <i>et al.</i> (2021).	O artigo de Emiliano Calvo e colaboradores aborda a segurança, farmacocinética e eficácia da combinação de budigalimab com rovalpituzumab tesirine em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células. Este estudo representa um avanço na imunoterapia ao explorar novas combinações de terapias que visam melhorar a resposta ao tratamento. As inovações, como a utilização de anticorpos monoclonais em combinação, têm potencial para aumentar a eficácia e oferecer opções terapêuticas para pacientes com essa forma agressiva de câncer, refletindo o progresso contínuo na abordagem do tratamento oncológico.
Fonseca <i>et al.</i> (2023).	O artigo é relevante para a discussão sobre imunoterapia contra o câncer, pois os biomarcadores desempenham um papel crucial na seleção e personalização do tratamento. Avanços recentes na identificação de biomarcadores específicos permitem a seleção de pacientes que provavelmente responderão melhor a terapias imunológicas, aumentando a eficácia do tratamento. A capacidade de prever respostas e monitorar a progressão da doença com base em biomarcadores é fundamental para otimizar as estratégias terapêuticas na oncologia.
Franzin <i>et al.</i> (2020).	O artigo aborda o uso de inibidores de pontos de verificação imunológicos na oncologia e sua relação com lesão renal aguda (AKI). Esses inibidores têm melhorado a eficácia da imunoterapia contra o câncer, mas também trazem desafios, como novos efeitos colaterais. Compreender esses efeitos é essencial para otimizar o tratamento, garantindo que os benefícios da imunoterapia sejam maximizados enquanto se minimizam complicações.
Goleva <i>et al.</i> (2021).	O artigo trata sobre a terapia com inibidores de pontos de verificação fornece uma visão abrangente sobre os mecanismos e avanços recentes nesta abordagem da imunoterapia contra o câncer. A pesquisa tem se concentrado em melhorar a eficácia dos inibidores de checkpoint, como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, através de combinações com outras terapias, identificação de biomarcadores preditivos e compreensão dos mecanismos de resistência. Essas inovações têm resultado em melhores taxas de resposta e duração do tratamento, além de permitir abordagens mais personalizadas para os pacientes, otimizando os resultados clínicos na luta contra o câncer.
Hudson (2022).	A tese de Katie Victoria Hudson investiga o papel intrínseco da Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) em cânceres humanos, que é fundamental para entender como os inibidores de checkpoint imunológicos funcionam. Os avanços na imunoterapia, especialmente com o bloqueio de PD-L1, têm melhorado a eficácia do tratamento, permitindo que o sistema imunológico reconheça e ataque células tumorais. Essa pesquisa contribui para a compreensão de como a PD-L1 pode influenciar a resposta ao tratamento e abre novas possibilidades para otimizar as terapias imunológicas.
La Louedec <i>et al.</i> (2020).	O artigo fala sobre a dosagem na imunoterapia do câncer analisa a perspectiva farmacocinética e farmacodinâmica dos tratamentos. Avanços recentes incluem a otimização das doses de imunoterápicos, levando em conta a resposta individual dos pacientes e os perfis de farmacocinética. Essas inovações têm impactado a eficácia do tratamento ao permitir uma administração mais precisa, minimizando efeitos colaterais e maximizando a resposta antitumoral. Isso contribui para personalizar as terapias e melhorar os resultados clínicos em pacientes com câncer.
Oordeckers <i>et al.</i> (2024).	A pesquisa explora a imunoterapia com células CAR-T como uma nova abordagem para tratar neoplasias hematológicas. Os avanços recentes nessa área incluem o desenvolvimento de células CAR-T mais seguras e eficazes, com modificações que aumentam a resposta imune e reduzem os efeitos colaterais. Essas inovações têm demonstrado melhorar significativamente os resultados em pacientes com tipos agressivos de câncer hematológico, refletindo uma mudança no paradigma do tratamento e aumentando as opções disponíveis, o que impacta positivamente a eficácia da imunoterapia.
Ozer <i>et al.</i> (2021).	O artigo aborda sobre a inibição de pontos de verificação imunológicos no carcinoma hepatocelular revisa ensaios clínicos que destacam os avanços na imunoterapia para esse tipo de câncer. Recentemente, o uso de inibidores de checkpoint, como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, mostrou resultados promissores, melhorando a eficácia do tratamento. Essas inovações têm ampliado as opções terapêuticas, demonstrando respostas significativas em pacientes

	previamente tratados e contribuindo para um melhor prognóstico. O entendimento das respostas imunes específicas e a personalização do tratamento são fundamentais para otimizar os resultados clínicos.
Rizzo <i>et al.</i> (2021).	O artigo de Alessandro Rizzo e colaboradores discute biomarcadores preditivos para a imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint no carcinoma hepatocelular. Os avanços recentes destacados incluem a identificação de biomarcadores que podem prever a resposta ao tratamento, como a expressão de PD-L1 e características genômicas. Essas inovações têm melhorado a personalização das terapias, permitindo que os médicos selecionem pacientes com maior probabilidade de benefício, o que aumenta a eficácia geral da imunoterapia e contribui para melhores resultados clínicos em oncologia.
Rizzo, Ricci e Brandi (2021).	O estudo mostra que os biomarcadores como PD-L1, TMB e MSI são essenciais para prever a resposta a inibidores de checkpoint em cânceres, incluindo o de trato biliar. Avanços recentes na imunoterapia têm focado na personalização do tratamento com base nesses marcadores, aumentando a eficácia e reduzindo efeitos colaterais. Isso resulta em abordagens mais direcionadas e melhores resultados clínicos para os pacientes.
Saad <i>et al.</i> (2023).	O artigo versa sobre o design de ensaios para imunoterapia do câncer aborda metodologias que aprimoram a avaliação da eficácia desses tratamentos. Avanços recentes incluem a criação de ferramentas para otimizar o planejamento e a execução de ensaios clínicos, garantindo que os dados coletados sejam mais robustos e informativos. Essas inovações ajudam a identificar de forma mais eficaz quais terapias funcionam melhor em diferentes perfis de pacientes, contribuindo para uma melhor personalização e, conseqüentemente, melhorando os resultados clínicos na imunoterapia.
Teixeira <i>et al.</i> (2019).	A pesquisa discute a eficácia e os desafios dos inibidores de checkpoint imunológico na imunoterapia contra o câncer. Os avanços recentes incluem a identificação de novos biomarcadores para prever a resposta a esses tratamentos e o desenvolvimento de combinações com outras terapias, como quimioterapia e terapias alvo. Essas inovações têm aprimorado a eficácia dos inibidores de checkpoint, ampliando seu uso em diferentes tipos de câncer e melhorando os desfechos clínicos, embora também enfatizem a necessidade de abordar os desafios relacionados à resistência e aos efeitos colaterais.
Yusupbekov <i>et al.</i> (2020).	O artigo discute aspectos da imunoterapia contra o câncer, incluindo avanços recentes e suas implicações na eficácia do tratamento. Esses avanços podem incluir novas abordagens terapêuticas, combinações de tratamentos, identificação de biomarcadores e melhorias nas metodologias de pesquisa. Tais inovações são fundamentais para personalizar o tratamento, aumentar as taxas de resposta e prolongar a sobrevida dos pacientes, refletindo o impacto significativo da imunoterapia na oncologia contemporânea.

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão revelou avanços significativos na imunoterapia do câncer, com destaque para quatro abordagens principais: a) Inibidores de checkpoint imunológico, b) Terapias com células T geneticamente modificadas (CAR-T), c) Vacinas terapêuticas e d) Anticorpos monoclonais. A seguir estão os principais resultados encontrados:

a) Inibidores de Checkpoint Imunológico (Tabela 1): Os inibidores de checkpoint imunológico, como nivolumab e pembrolizumab, têm mostrado eficácia variável dependendo do tipo de câncer. No melanoma metastático, a resposta a esses tratamentos foi inferior em comparação com outros tumores sólidos, possivelmente devido à função imunológica comprometida nos pacientes com melanoma. A combinação de pembrolizumab com

lenalidomida e pomalidomida resultou em alta toxicidade, levando à interrupção dos ensaios pela FDA. Além disso, a monitorização da imunoterapia enfrenta desafios, pois ainda não há biomarcadores confiáveis para prever a eficácia dos tratamentos. Embora a presença de mutações tumorais possa ser um indicador útil, especialmente em câncer de pulmão de células não pequenas, mais pesquisas são necessárias para identificar biomarcadores eficazes. Combinações de inibidores de checkpoint com outras terapias, como vacinas de células dendríticas e terapia CAR-T, têm mostrado resultados promissores, mas também podem aumentar a toxicidade. Além disso, os inibidores de checkpoint afetam as células natural killer (NK), e a modulação da atividade citotóxica dessas células por inibidores como TIGIT e NKG2A pode representar novas oportunidades terapêuticas, mesmo na ausência de células T e B (Teixeira et al., 2019). A tabela 1 resume a eficácia desses inibidores em diferentes tipos de câncer.

Tabela 1: Eficácia dos Inibidores de Checkpoint Imunológico em Diferentes Tipos de Câncer

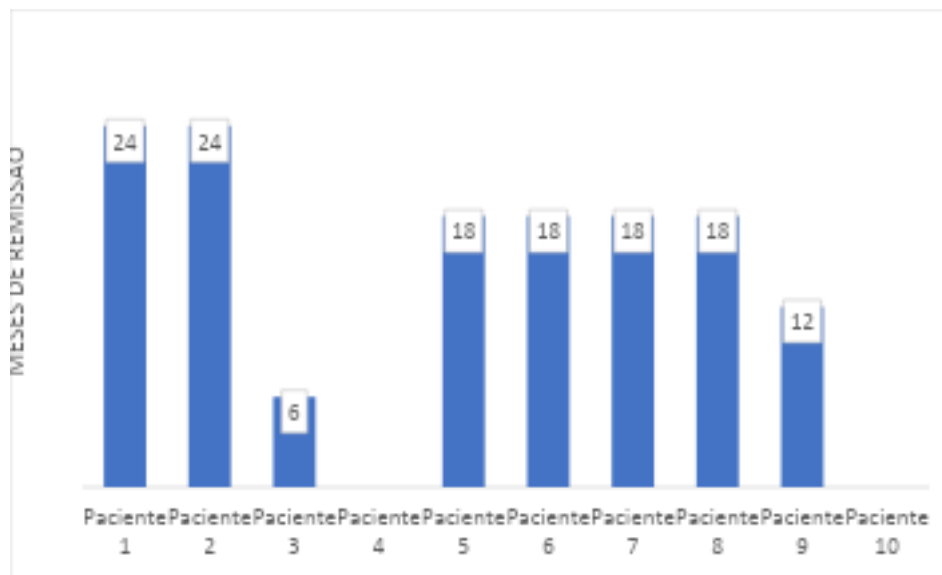
Medicamento	Tipo de Câncer	Resultados	Efeitos Adversos
Nivolumab	Melanoma Metastático	Melhora da sobrevida global.	Fadiga, prurido, náusea
Pembrolizumab	Carcinoma de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)	Atividade antitumoral significativa	Fadiga, prurido, redução do apetite
Ipilimumab	Melanoma Metastático	Melhora da sobrevida global, especialmente quando combinado com nivolumab.	Diarreia, colite
Atezolizumabe	Câncer de Mama Triplo Negativo Metastático	Melhora da sobrevida.	Hipotireoidismo, alopecia, náuseas
Cemiplimab	Carcinoma Avançado de Células Escamosas Cutâneas	Resposta bem-sucedida em metade dos pacientes.	Diarreia, fadiga, náusea, constipação

Fonte: Autoria própria, 2024.

b) Terapias com Células T CAR-T: As terapias com células T CAR-T, como o tisagenlecleucel e o axicabtagene ciloleucel, mostraram sucesso notável em leucemias e linfomas. Estes tratamentos envolvem a modificação genética das células T do paciente para

reconhecer antígenos específicos das células tumorais. Segundo estudos de Heng et al. (2020) e a partir do gráfico 1, que mostra os resultados de dez pacientes oncológicos que, ao receberem tratamento imunoterápico utilizando células T-CAR, alcançaram os seguintes resultados: um dos pacientes apresentou recaída seis meses após a administração de células T-CAR, enquanto outros dois pacientes 4 e 10, passaram por transplante de medula óssea, sendo que um deles permaneceu em remissão completa. Remissões a longo prazo foram observadas em sete pacientes, dos quais seis ficaram livres da leucemia por pelo menos 18 meses, e dois permaneceram em remissão por até dois anos.

Gráfico 1: Progresso da remissão do câncer de pacientes em 30 meses após tratamento com células T-CAR.



Fonte: Autoria própria, 2024.

c) Vacinas Terapêuticas: As vacinas terapêuticas têm mostrado potencial em estimular respostas imunes contra antígenos específicos do tumor e se difere das outras por não possuir caráter profilático. Exemplos incluem as vacinas Provenge, sipuleucel-T, aprovada para uso pela FDA, *Food and Drug Administration*, em 2010, é indicada para câncer de próstata metastático, e, a Gardasil, vacina contra o HPV (papilomavírus humano), fornecida pelo sistema público de saúde no Brasil, SUS, que protege da infecção por quatro tipos de vírus: HPV 6, 11, 16 e 18 (tetraivalente) e previne de lesões pré-cancerosas. Os dados indicam que essas vacinas

podem aumentar a sobrevida global em até 4 meses em alguns pacientes, com uma resposta imune específica observada em 30-40% dos pacientes tratados.

d) Anticorpos Monoclonais: Os anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe e o rituximabe, têm sido usados com sucesso para marcar células tumorais para destruição pelo sistema imunológico. De acordo com Del Debbio, Tonon e Secoli (2008), os anticorpos monoclonais (AM) são proteínas imunológicas que se ligam a antígenos tumorais específicos, desencadeando respostas imunes direcionadas e preservando células saudáveis, o que resulta em efeitos menos tóxicos que a quimioterapia tradicional. Além disso, o quadro 3, com base nas informações dos autores, apresenta os principais anticorpos monoclonais, detalhando seus mecanismos de ação e os sistemas-alvo, oferecendo uma visão abrangente da aplicação clínica desses tratamentos.

Quadro 3: Principais Anticorpos Monoclonais, seus mecanismos de ação e sistemas-alvo.

Anticorpos monoclonais	Mecanismo de ação	Sistemas-alvo
Rituximabe	Liga-se ao alvo, e promove a lise da célula leucêmica.	Cardiovascular, digestório, hematopoiético, sistema nervoso central e respiratório.
Trastuzumabe	Inibição do alvo, que é mediador da proliferação e migração celular do tumor.	Cardiovascular, digestório, hematopoiético e sistema nervoso central.
Alemtuzumabe	Liga-se ao alvo, e promove a lise da célula leucêmica.	Cardiovascular, digestório, hematopoiético e sistema nervoso central.
Bevacizumabe	Inibição do alvo – potente indutor da angiogênese.	Cardiovascular, digestório e hematopoiético,
Cetuximabe	Inibe o fator de crescimento epidérmico.	Digestório, respiratório e renal.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Além disso, a identificação de biomarcadores tem sido crucial para o diagnóstico precoce, que evita maiores complicações e a personalização da imunoterapia. Segundo Fonseca et al. (2023), na oncologia, biomarcadores como proteínas, antígenos de superfície celular, enzimas e hormônios são essenciais para o diagnóstico e monitoramento do câncer, permitindo a detecção precoce da doença e a avaliação da resposta ao tratamento. Entre os exemplos, destacam-se o PSA, utilizado na descoberta precoce do câncer de próstata, e os biomarcadores CEA e CA15.3, importantes no diagnóstico de câncer de mama.

Os resultados desta revisão destacam os avanços significativos e a eficácia crescente das terapias imunológicas no tratamento do câncer. Os inibidores de checkpoint imunológico têm revolucionado o tratamento ao permitir uma resposta imunológica mais eficaz contra o câncer, embora a resposta possa variar entre diferentes tipos de tumores. As terapias CAR-T têm demonstrado eficácia notável em cânceres hematológicos, oferecendo uma opção promissora para pacientes com prognóstico ruim. As vacinas terapêuticas e anticorpos monoclonais, embora menos amplamente adotados, também têm mostrado benefícios importantes na melhoria da sobrevida e da resposta imune.

A importância dos biomarcadores na personalização do tratamento não pode ser subestimada, pois eles permitem o diagnóstico precoce, a seleção de pacientes que são mais prováveis de se beneficiar de terapias específicas, otimizando assim os resultados e minimizando efeitos adversos. No entanto, desafios persistem, incluindo a ocorrência de efeitos colaterais graves e a resistência ao tratamento, que necessitam de investigação contínua para aprimorar as estratégias terapêuticas.

As perspectivas futuras sugerem que a combinação de diferentes modalidades de imunoterapia e a integração de biomarcadores para personalização do tratamento, poderão levar a melhorias significativas na eficácia e na segurança das terapias, oferecendo novas esperanças para a gestão do câncer.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia se consolidou como uma abordagem revolucionária no tratamento do câncer, trazendo novas esperanças para pacientes com tumores difíceis de tratar. Os avanços em inibidores de checkpoint, terapias CAR-T, vacinas terapêuticas e anticorpos monoclonais demonstram impactos significativos na eficácia do tratamento, ampliando as opções terapêuticas e oferecendo alternativas menos tóxicas em comparação com a quimioterapia tradicional. Apesar de algumas variações na resposta e desafios como efeitos colaterais e resistência, a personalização com biomarcadores e a combinação de diferentes modalidades terapêuticas prometem otimizar os resultados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O futuro da imunoterapia parece promissor, com a expectativa de novas descobertas e abordagens ainda mais seguras e eficazes.

REFERÊNCIAS

- Altaf, R. et al. Recent advances in immune checkpoint inhibitors for non-small lung cancer treatment. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 2022.
- Bachmann, M. F. et al. Current Advances in Cancer Immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 2024.
- Besse, B. et al. Biomarker-directed targeted therapy plus durvalumab in advanced non-small-cell lung cancer: a phase 2 umbrella trial. **Nature Medicine**, v. 30, p. 716-729, 2024.
- Branchoux, S. et al. Immune-checkpoint inhibitors and candidate surrogate endpoints for overall survival across tumour types: A systematic literature review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 137, p. 35-42, 2019.
- Calvo, E. et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of budigalimab with rovalpituzumab tesirine in patients with small cell lung cancer. **Cancer Treat Res Commun**, v. 28, 2021.
- Cohen, A. J. et al. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Recent Advances and Challenges. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 23, p. 812-829, 2024.
- Din, M. A. et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Early Triple-Negative Breast Cancer: Beyond the Early Conflicting Results. **Clinical Commentary**, v. 21, n. 3, p. 153-155, 2021.
- Fonseca, E. C. et al. Biomarcadores no diagnóstico de doenças. **Revista Foco**, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 1-11, 4 dez. 2023. South Florida Publishing LLC.
- Franzin, R. et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.
- Goleva, E. et al. Our current understanding of checkpoint inhibitor therapy in cancer immunotherapy. **American College of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 126, n. 6, p. 630-638, 2021.
- Hudson, K. V. Investigating the Intrinsic Role of Programmed Death-Ligand 1 in Human Cancers. **Sheffield Hallam University Research Archive**, 2023.
- Kubli, S. P. et al. Beyond immune checkpoint blockade: emerging immunological strategies. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, p. 899-919, 2021.
- Louedec, F. L. et al. Cancer Immunotherapy Dosing: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. **MDPI**, v. 8, n. 4, 2020.
- Ozer, M. et al. The Role of Immune Checkpoint Blockade in the Hepatocellular Carcinoma: A Review of Clinical Trials. **Frontiers in Oncology**, v. 11, 2021.
- Peters, S. et al. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. **ESMO Annals of Oncology**, v. 30, n. 6, p. 884-896, 2019.

Rizzo, A. et al. Predictive Biomarkers for Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: Where Do We Stand? **Frontiers in Oncology**, v. 11, 2021.

Rizzo, A. et al. PD-L1, TMB, MSI, and Other Predictors of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Biliary Tract Cancer. **Cancers (Basel)**, v. 13, 2021.

Saad, E. D. et al. Trial Design for Cancer Immunotherapy: A Methodological Toolkit. **MDPI**, v. 15, n. 18, 2023.

Silva, A. L. et al. The Role of Therapeutic Vaccines in Cancer Immunotherapy. **Revista de Estudos e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 15, 2011.

Shokoohi, A. et al. Effect of targeted therapy and immunotherapy on advanced nonsmall-cell lung cancer outcomes in the real world. **Cancer Medicine**, v. 11, n. 1, p. 83-93, 2021.

Vitale, I. et al. Mutational and Antigenic Landscape in Tumor Progression and Cancer Immunotherapy. **Trends in Cell Biology**, v. 29, n. 5, p. 396-416, 2019.

Wang, X. et al. Biomarkers for Personalizing Immunotherapy in Cancer Treatment. **Journal of Hematology & Oncology**, 2024.