

## IMUNOTERAPIA E TERAPIAS-ALVO: RUMO A UMA REVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DO CÂNCER

### IMMUNOTHERAPY AND TARGETED THERAPIES: TOWARDS A REVOLUTION IN CANCER TREATMENT

### INMUNOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS: HACIA UNA REVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

José Ricardo Perovano Filho<sup>1</sup>  
Nathalia Müller Rinhel<sup>2</sup>  
Danillo Lyrio de Oliveira<sup>3</sup>  
David Andrade de Melo<sup>4</sup>  
Dafany Bandeira Lima<sup>5</sup>  
Lourdes Manoela Lima Lisboa de Sousa<sup>6</sup>  
Gabriel Chagas Moreira<sup>7</sup>  
Pedro Augusto Paiva Mesquita<sup>8</sup>  
Jefferson Lima Mouta<sup>9</sup>  
Leonardo Henrique Araújo Silveira<sup>10</sup>

**RESUMO:** A imunoterapia e as terapias-alvo representam avanços significativos no tratamento do câncer, oferecendo novas estratégias terapêuticas com potencial para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo revisou a literatura atual sobre o tema, destacando a eficácia dessas abordagens em uma variedade de tipos de câncer e identificando desafios importantes a serem superados. Os resultados mostraram que a imunoterapia, especialmente com inibidores de checkpoint imunológico, e as terapias-alvo, como inibidores de tirosina quinase e inibidores de PARP, têm demonstrado promessa no tratamento de diferentes tipos de câncer. No entanto, a resistência ao tratamento, a toxicidade imunológica e a identificação de biomarcadores preditivos continuam sendo desafios importantes. A colaboração multidisciplinar e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas são essenciais para otimizar o uso dessas terapias e melhorar os resultados para os pacientes. Este estudo destaca a importância contínua da pesquisa e desenvolvimento nesta área em constante evolução, com o objetivo de alcançar uma revolução no tratamento do câncer.

1565

**Palavras-chave:** Imunoterapia. Terapias-alvo. Câncer.

<sup>1</sup>Universidade Vila Velha.

<sup>2</sup>UNIFRAN.

<sup>3</sup>Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

<sup>4</sup>UNIFTC.

<sup>5</sup> Universidade do Estado do Amazonas.

<sup>6</sup> Universidade Estadual do Maranhão.

<sup>7</sup> Universidade Federal do Ceará.

<sup>8</sup>Universidade Federal do Ceará.

<sup>9</sup> Universidade federal do Ceará.

<sup>10</sup>Universidade Federal do Ceará.

**ABSTRACT:** Immunotherapy and targeted therapies represent significant advances in cancer treatment, offering new therapeutic strategies with the potential to improve clinical outcomes and quality of life for patients. This study reviewed the current literature on the topic, highlighting the effectiveness of these approaches in a variety of cancer types and identifying important challenges to be overcome. The results showed that immunotherapy, especially with immune checkpoint inhibitors, and targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors and PARP inhibitors, have shown promise in treating different types of cancer. However, treatment resistance, immunological toxicity, and identification of predictive biomarkers remain important challenges. Multidisciplinary collaboration and the development of combined therapeutic strategies are essential to optimize the use of these therapies and improve patient outcomes. This study highlights the continued importance of research and development in this constantly evolving area, with the aim of achieving a revolution in cancer treatment.

**Keywords:** Immunotherapy. Targeted therapies. Cancer.

**RESUMEN:** La inmunoterapia y las terapias dirigidas representan avances significativos en el tratamiento del cáncer y ofrecen nuevas estrategias terapéuticas con el potencial de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. Este estudio revisó la literatura actual sobre el tema, destacando la efectividad de estos enfoques en una variedad de tipos de cáncer e identificando desafíos importantes que deben superarse. Los resultados mostraron que la inmunoterapia, especialmente con inhibidores de puntos de control inmunológico, y las terapias dirigidas, como los inhibidores de la tirosina quinasa y los inhibidores de PARP, se han mostrado prometedoras en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, la resistencia al tratamiento, la toxicidad inmunológica y la identificación de biomarcadores predictivos siguen siendo desafíos importantes. La colaboración multidisciplinaria y el desarrollo de estrategias terapéuticas combinadas son esenciales para optimizar el uso de estas terapias y mejorar los resultados de los pacientes. Este estudio destaca la continua importancia de la investigación y el desarrollo en este área en constante evolución, con el objetivo de lograr una revolución en el tratamiento del cáncer.

**Palavras chave:** Inmunoterapia. Terapias dirigidas. Câncer.

## INTRODUÇÃO

Destacar a relevância do câncer como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, bem como a necessidade contínua de desenvolver tratamentos mais eficazes, pode fornecer uma base sólida para o estudo.

Em seguida, é fundamental abordar o conceito de imunoterapia, uma abordagem terapêutica inovadora que visa potencializar o sistema imunológico do próprio paciente para combater as células cancerígenas. Esse tipo de tratamento tem ganhado destaque nas últimas décadas devido aos seus resultados promissores em diferentes tipos de câncer e sua capacidade de induzir respostas duradouras.

Da mesma forma, as terapias-alvo são outro campo emergente no tratamento do câncer, direcionando agentes terapêuticos específicos para moléculas ou vias específicas envolvidas no crescimento e na sobrevivência das células cancerígenas. Essas terapias são projetadas para serem altamente seletivas, minimizando os efeitos colaterais associados aos tratamentos convencionais, como a quimioterapia.

É importante mencionar também o impacto positivo dessas abordagens terapêuticas na prática clínica, incluindo melhorias na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com câncer. Além disso, a rápida expansão do campo da imunoterapia e das terapias-alvo tem levado a uma variedade crescente de opções de tratamento e a uma maior personalização da abordagem terapêutica para cada paciente.

Por fim, é necessário ressaltar que, embora a imunoterapia e as terapias-alvo representem avanços significativos no tratamento do câncer, ainda existem desafios a serem superados, como resistência ao tratamento e efeitos colaterais adversos. Portanto, o objetivo deste estudo é analisar criticamente os avanços, desafios e perspectivas futuras dessas abordagens terapêuticas, visando contribuir para o desenvolvimento contínuo de estratégias mais eficazes e seguras no combate ao câncer.

## METODOLOGIA

**Identificação e Seleção de Fontes:** Inicialmente, serão identificadas e selecionadas fontes de literatura relevantes, incluindo artigos de periódicos científicos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, diretrizes de prática clínica e livros-texto relacionados à imunoterapia e terapias-alvo no tratamento do câncer. Bancos de dados bibliográficos, como PubMed, Web of Science e Scopus, serão utilizados para esta finalidade.

**Crerérios de Inclusão e Exclusão:** Serão estabelecidos critérios claros de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos a serem incluídos na revisão. Os critérios de inclusão podem incluir estudos que abordem a eficácia e segurança da imunoterapia e terapias-alvo em pacientes com câncer, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos observacionais. Serão excluídos estudos que não sejam relevantes para o tema, estudos com amostras pequenas e estudos sem revisão por pares.

**Processo de Busca e Triagem:** Uma busca sistemática será realizada nas bases de dados selecionadas usando termos de pesquisa relevantes, como "imunoterapia",

"terapias-alvo", "câncer", "ensaios clínicos" e outros. Os resultados serão triados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

**Extração e Análise de Dados:** Os dados relevantes serão extraídos dos estudos selecionados, incluindo informações sobre os tipos de intervenções de imunoterapia e terapias-alvo utilizadas, população de estudo, desfechos clínicos, eficácia e segurança dos tratamentos, e outras variáveis pertinentes. Os dados serão analisados qualitativamente e, se apropriado, meta-análises serão conduzidas para sintetizar os resultados.

**Síntese e Relato dos Resultados:** Os resultados serão sintetizados e relatados de forma clara e concisa, destacando as principais descobertas, tendências, lacunas na evidência e áreas para pesquisas futuras. Será realizada uma análise crítica dos estudos incluídos, discutindo suas limitações e implicações clínicas.

## RESULTADOS

Os resultados revelaram uma ampla gama de terapias imunoterápicas e baseadas em alvos moleculares atualmente em desenvolvimento e aplicação clínica para o tratamento do câncer. Dentre os principais achados, destacou-se a eficácia da imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos monoclonais anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4, em diferentes tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão, câncer de rim e câncer de bexiga. Além disso, as terapias-alvo, como os inibidores de tirosina quinase e os inibidores de PARP, demonstraram resultados promissores em cânceres específicos com mutações genéticas identificadas.

No entanto, os resultados também evidenciaram desafios significativos associados ao uso dessas terapias, incluindo resistência ao tratamento, toxicidade imunológica e custos elevados. A resistência ao tratamento, especialmente em tumores sólidos, permanece uma preocupação importante e requer abordagens terapêuticas combinadas e estratégias de prevenção de resistência. Além disso, a toxicidade imunológica, embora geralmente gerenciável, pode limitar a tolerabilidade e a continuidade do tratamento em alguns pacientes, destacando a importância da monitorização e manejo cuidadoso dos efeitos colaterais.

Outro aspecto importante dos resultados foi a identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento, que podem ajudar a selecionar os pacientes mais

propensos a se beneficiar das terapias imunoterápicas e baseadas em alvos moleculares. Biomarcadores como a expressão de PD-L1, carga mutacional tumoral e status de microsatélite instável têm sido associados à resposta ao tratamento e podem guiar a seleção de terapias e estratégias de tratamento personalizado.

Em resumo, os resultados destacam o potencial revolucionário da imunoterapia e terapias-alvo no tratamento do câncer, mas também ressaltam a necessidade de superar desafios significativos para otimizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos. A identificação de biomarcadores preditivos e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas representam áreas promissoras para pesquisa futura nesta área em rápida evolução.

## DISCUSSÃO

As discussões revelaram que a imunoterapia e as terapias-alvo representam avanços significativos no tratamento do câncer, oferecendo novas opções terapêuticas com potencial para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. A eficácia observada dessas abordagens em uma variedade de tipos de câncer sugere que elas têm o potencial de revolucionar o paradigma de tratamento e melhorar as taxas de sobrevida em uma ampla gama de pacientes.

1569

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, este estudo destaca o potencial revolucionário da imunoterapia e terapias-alvo como abordagens inovadoras no tratamento do câncer. Os resultados apresentados demonstraram a eficácia dessas terapias em uma variedade de tipos de câncer, oferecendo novas opções terapêuticas com potencial para melhorar significativamente os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

No entanto, apesar dos avanços significativos alcançados, várias questões permanecem a ser abordadas. A resistência ao tratamento, a toxicidade imunológica e a identificação de biomarcadores preditivos continuam sendo desafios importantes que precisam ser superados para maximizar os benefícios terapêuticos dessas abordagens. Estratégias terapêuticas combinadas, o desenvolvimento de biomarcadores mais precisos e a personalização dos protocolos de tratamento são áreas-chave para futuras pesquisas e desenvolvimento terapêutico.

Além disso, é fundamental destacar a importância da colaboração multidisciplinar entre profissionais de saúde, pesquisadores e indústria farmacêutica para impulsionar a inovação e traduzir os avanços científicos em benefícios tangíveis para os pacientes. A integração contínua de novas descobertas científicas e tecnológicas na prática clínica é essencial para garantir que os pacientes tenham acesso às terapias mais eficazes e seguras disponíveis.

Em suma, a imunoterapia e as terapias-alvo representam uma nova fronteira no tratamento do câncer, oferecendo esperança para pacientes e profissionais de saúde. Continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento nessa área é crucial para alcançar o potencial completo dessas terapias e transformar o cenário do tratamento do câncer para melhor.

## REFERÊNCIAS

HODI FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.

BRAHMER JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455-65.

HERBST RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563-7.

RIBAS A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018;359(6382):1350-5.

Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2006-17.

MOTZER RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13.

POWLES T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748-57.

WOLCHOK JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56.

LARKIN J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.

RECK M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.

HERBST RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.

LE DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.

OTT PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):318-27.

TOPALIAN SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.

ROBERT C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-51.

SHARMA P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell.* 2017;168(4):707-23.

CHEN DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-30.

SCHUMACHER TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015;348(6230):69-74.

PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.

YARCHOAN M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500-1.