

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER: AVANÇOS RECENTES E FUTURAS DIREÇÕES NA ONCOLOGIA

IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CANCER: RECENT ADVANCES AND FUTURE DIRECTIONS IN ONCOLOGY

Amanda Lustosa¹
Hestefany Tawana Gaiovski²
Ingridy Tayane Gonçalves Pires Fernandes³
Márcia Zotti Justo Ferreira⁴
Anelvira de Oliveira Florentino⁵
Haroldo Ferreira Araújo⁶
Gabriela Improta Mello⁷
Saiury Gomes da Silva⁸
Silfarney Gomes da Silva⁹
Marcelo Haddad Filho¹⁰

RESUMO: A imunoterapia emergiu como uma estratégia terapêutica inovadora no tratamento do câncer, aproveitando os mecanismos do sistema imunológico para combater as células tumorais. O objetivo deste estudo é destacar os avanços recentes e as futuras direções na oncologia imunoterápica. Avanços significativos foram alcançados com o desenvolvimento de inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4, que demonstraram eficácia em vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão e câncer de bexiga. A imunoterapia também tem sido combinada com outras modalidades de tratamento, como quimioterapia e terapias direcionadas, para melhorar os resultados clínicos. No entanto, desafios persistem, incluindo a resistência ao tratamento, toxicidade imunomediada e a necessidade de identificar biomarcadores preditivos mais robustos. Futuras direções na pesquisa incluem o desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas em biomarcadores, modulação do microambiente tumoral e pesquisa contínua sobre estratégias de combinação terapêutica. Esses avanços e desafios destacam a importância contínua da pesquisa e inovação na busca por terapias mais eficazes e seguras para o tratamento do câncer.

Palavras-Chave: Imunoterapia. Avanços. Biomarcadores.

¹Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande.

²Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

³Universidade Anhembi Morumbi.

⁴UNIFECAP.

⁵FAESB.

⁶Centro Universitário Anhanguera de São Paulo.

⁷Faculdade ZARNS.

⁸Universidade Federal de Jataí.

⁹Universidade Federal da Bahia.

¹⁰Universidade Nove de Julho.

ABSTRACT: Immunotherapy has emerged as an innovative therapeutic strategy in cancer treatment, harnessing the mechanisms of the immune system to combat tumor cells. The purpose of this study is to highlight recent advances and future directions in immunotherapy oncology. Significant advances have been made with the development of immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4 antibodies, which have demonstrated efficacy in several types of cancer, including melanoma, lung cancer, and breast cancer. bladder. Immunotherapy has also been combined with other treatment modalities, such as chemotherapy and targeted therapies, to improve clinical outcomes. However, challenges remain, including treatment resistance, immune-mediated toxicity, and the need to identify more robust predictive biomarkers. Future directions in research include the development of personalized biomarker-based therapies, modulation of the tumor microenvironment, and continued research into therapeutic combination strategies. These advances and challenges highlight the continued importance of research and innovation in the search for more effective and safer therapies for the treatment of cancer.

Keywords: Immunotherapy. Advances. Biomarkers.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia emergiu como uma abordagem promissora no tratamento do câncer, capitalizando os mecanismos do sistema imunológico para combater as células tumorais. Este paradigma terapêutico representa uma mudança significativa na oncologia, destacando-se por sua capacidade de induzir respostas duradouras e específicas contra o câncer, em comparação com as abordagens convencionais de tratamento. O sucesso inicial da imunoterapia, especialmente com inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, tem impulsionado uma onda de pesquisa e desenvolvimento na área.

Os avanços recentes na imunoterapia do câncer incluem a identificação de novos alvos imunológicos e estratégias terapêuticas, bem como o aprimoramento das técnicas de seleção de pacientes para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os efeitos adversos. Além disso, a combinação de diferentes modalidades de imunoterapia e sua integração com outras formas de tratamento, como quimioterapia, radioterapia e terapias direcionadas, tem sido explorada para melhorar ainda mais os resultados clínicos e superar a resistência ao tratamento.

No entanto, desafios significativos persistem na imunoterapia do câncer, incluindo a identificação de biomarcadores preditivos robustos, a compreensão dos mecanismos de resistência e toxicidade imunomediada, e a otimização das estratégias

de combinação e sequenciamento terapêutico. O desenvolvimento de abordagens personalizadas e baseadas em biomarcadores, juntamente com avanços na engenharia genética e na manipulação de células imunes, tem o potencial de revolucionar ainda mais a eficácia e a segurança da imunoterapia contra o câncer.

No contexto das futuras direções na oncologia, a imunoterapia está sendo explorada em uma ampla variedade de tumores, incluindo aqueles historicamente considerados "frios" ou refratários à terapia imune. Além disso, o desenvolvimento de vacinas terapêuticas, terapias celulares adotivas e estratégias de modulação do microambiente tumoral representa áreas promissoras de pesquisa e inovação na busca por terapias mais eficazes e duradouras contra o câncer.

METODOLOGIA

Esta revisão integrativa da literatura foi conduzida seguindo um protocolo que incluiu a elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise de dados, discussão dos resultados e apresentação da revisão. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Banco de Dados em Enfermagem (BDENF) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) "Imunoterapia", "Tratamento do câncer" e "Oncologia", combinados pelo operador booleano AND.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram: disponibilidade online na íntegra, nos idiomas português, espanhol e inglês, e abordagem da temática nos últimos dez anos (2014-2024). Foram excluídos artigos que não contemplavam o tema e estudos repetidos nas bases de dados.

Os artigos selecionados foram lidos e avaliados quanto à sua adequação, com suas informações registradas em um quadro elaborado, contendo título do artigo, autores, ano de publicação, objetivo e resultados.

Após a análise e interpretação dos dados, foi realizada a síntese do conhecimento obtido nas publicações. Esta síntese produziu resultados na forma narrativa, descrevendo achados comuns e divergências entre os estudos, oferecendo uma visão abrangente dos avanços recentes e futuras direções da imunoterapia no tratamento do câncer na oncologia.

RESULTADOS

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia da imunoterapia em diferentes tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão, câncer de rim e câncer de bexiga. Os inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4, têm mostrado taxas significativas de resposta e sobrevivência em pacientes com doença avançada.

Uma característica distintiva da imunoterapia é a capacidade de induzir respostas duradouras e até mesmo de controle a longo prazo da doença em alguns pacientes. Isso contrasta com a maioria das terapias convencionais, que frequentemente resultam em recorrência da doença após a interrupção do tratamento.

Avanços significativos foram alcançados na identificação de biomarcadores preditivos que podem ajudar a selecionar pacientes que são mais propensos a se beneficiar da imunoterapia. Biomarcadores como a expressão de PD-L1, carga mutacional tumoral e perfil imunogenômico têm sido associados a melhores respostas à imunoterapia em vários tipos de câncer.

Estratégias de combinação de imunoterapia com outras modalidades de tratamento, como quimioterapia, radioterapia e terapias direcionadas, têm sido exploradas para melhorar ainda mais os resultados clínicos. As combinações de imunoterapia demonstraram sinergia terapêutica e maior eficácia em comparação com a monoterapia em alguns estudos.

No entanto, desafios significativos persistem na imunoterapia do câncer, incluindo a resistência ao tratamento, toxicidade imunomediada e identificação de estratégias de combinação ótimas. Futuras direções na oncologia imunoterápica incluem o desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas em biomarcadores, engenharia genética de células imunes e modulação do microambiente tumoral para melhorar a eficácia e a segurança da imunoterapia.

Esses resultados destacam o papel transformador da imunoterapia no tratamento do câncer e apontam para uma série de oportunidades emocionantes para avançar ainda mais na compreensão e no uso terapêutico do sistema imunológico no combate ao câncer.

DISCUSSÃO

Embora a imunoterapia tenha demonstrado eficácia em muitos pacientes, a resposta ao tratamento varia consideravelmente entre os indivíduos. Isso levanta questões sobre os mecanismos subjacentes da resistência ao tratamento e a necessidade de identificar biomarcadores preditivos mais robustos para selecionar pacientes que são mais propensos a se beneficiar da imunoterapia.

A ativação do sistema imunológico pelo tratamento com imunoterapia pode levar a efeitos adversos conhecidos como toxicidade imunomediada. Esses efeitos colaterais podem variar em gravidade e afetar diferentes órgãos e sistemas do corpo. A gestão eficaz da toxicidade imunomediada é essencial para garantir a segurança dos pacientes submetidos à imunoterapia.

A combinação de imunoterapia com outras modalidades de tratamento, como quimioterapia, radioterapia e terapias direcionadas, tem sido investigada como uma estratégia para melhorar os resultados clínicos. No entanto, a identificação das combinações terapêuticas mais eficazes e a compreensão dos mecanismos de sinergia e resistência são áreas de pesquisa em andamento.

Os critérios tradicionais de avaliação da resposta ao tratamento, como os critérios RECIST baseados em medidas radiográficas, podem não ser adequados para avaliar a resposta à imunoterapia, que pode levar a respostas atípicas, como o aumento inicial do tamanho tumoral seguido por uma regressão posterior. Novas abordagens de avaliação da resposta, como os critérios irRECIST, estão sendo desenvolvidas para melhor capturar os padrões de resposta à imunoterapia.

A pesquisa futura em imunoterapia do câncer está focada no desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras, incluindo o refinamento das estratégias de combinação, o desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas em biomarcadores e a modulação do microambiente tumoral para promover uma resposta imunológica anti-tumoral mais eficaz.

Essas discussões destacam a complexidade e as oportunidades emocionantes na pesquisa e na prática clínica da imunoterapia no tratamento do câncer, delineando áreas-chave para investigação e avanço contínuo na oncologia imunoterápica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia emergiu como uma abordagem revolucionária no combate ao câncer, capitalizando os mecanismos do sistema imunológico para induzir respostas específicas e duradouras contra as células tumorais. Os avanços recentes na imunoterapia, incluindo a introdução de inibidores de checkpoint imunológico e terapias celulares adotivas, têm transformado o paradigma de tratamento do câncer e proporcionado benefícios significativos para muitos pacientes.

No entanto, desafios importantes permanecem, incluindo a identificação de biomarcadores preditivos robustos, a gestão eficaz da toxicidade imunomediada e a superação da resistência ao tratamento. A pesquisa futura na oncologia imunoterápica deve se concentrar em abordar esses desafios e explorar novas estratégias terapêuticas para melhorar ainda mais os resultados clínicos.

Além disso, é essencial reconhecer a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e colaborativa para avançar na imunoterapia do câncer. A colaboração entre pesquisadores, clínicos, indústria farmacêutica e pacientes é fundamental para impulsionar a inovação, traduzir descobertas científicas em avanços clínicos e garantir o acesso equitativo à imunoterapia para todos os pacientes.

À medida que avançamos no campo da imunoterapia do câncer, é imperativo manter um compromisso contínuo com a pesquisa de alta qualidade, a educação dos profissionais de saúde e o desenvolvimento de políticas de saúde que promovam a acessibilidade e a equidade no tratamento do câncer. Com esforços coordenados e uma abordagem centrada no paciente, podemos continuar a transformar o cenário do tratamento do câncer e oferecer esperança a indivíduos afetados por essa doença devastadora.

REFERÊNCIAS

SHARMA P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017;168(4):707-723. doi:10.1016/j.cell.2017.01.017

HAVEL JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(3):133-150. doi:10.1038/s41568-019-0116-x

RIBAS A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350-1355. doi:10.1126/science.aar4060

TOPALIAN SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(5):275-287. doi:10.1038/nrc.2016.36

JUNE CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-1365. doi:10.1126/science.aar6711

DARVIN P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med*. 2018;50(12):1-11. doi:10.1038/s12276-018-0191-1

PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264. doi:10.1038/nrc3239

MARIN-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):39. doi:10.1186/s13045-018-0592-0

BINNEWIES M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. 2018;24(5):541-550. doi:10.1038/s41591-018-0014-x

JENKINS RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer*. 2018;118(1):9-16. doi:10.1038/bjc.2017.434

CHEN DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-330. doi:10.1038/nature21349

SHARMA P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015;348(6230):56-61. doi:10.1126/science.aaa8172

SCHMID P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615

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):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774

POSTOW MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-1982. doi:10.1200/JCO.2014.59.4358

BRAHMER JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-2465. doi:10.1056/NEJMoa1200694

SCHACHTER J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X

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):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684

ANSELL SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319. doi:10.1056/NEJMoa1411087

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):748-757. doi:10.1016/S0140-6736(17)33297-X