

Análise prospectiva científica e tecnológica sobre imunoterapias para cânceres relacionados a região de cabeça e pescoço

Prospective scientific and technological analysis about cancer related to the head and neck region

Análisis prospectivo científico y tecnológico de cánceres relacionados con la región de cabeza y cuello

Recebido: 11/11/2023 | Revisado: 24/11/2023 | Aceitado: 26/11/2023 | Publicado: 28/11/2023

Denilson dos Santos Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4462-693X>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: denilsongomes123@icloud.com

Alicia Beatriz Fontes de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3718-5876>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: alicia.beatriz03@icloud.com

Ítalo Samuel Gonçalves Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-2235>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: italo.sgoncalves@souunit.com.br

Tatiane Batista dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5807-4614>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: Tatiane.bdos@souunit.com.br

Josiene Souza Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9016-1476>
Universidade Tiradentes, Brasil
souzajosiene907@gmail.com

André Henrique Gomes dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5826-2850>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: andre.henrique64@gmail.com

Daniela Droppa-Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8154-1030>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: danieladroppa@gmail.com

Resumo

São também conhecidos como carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e trata-se de uma doença biologicamente diversa é geneticamente heterogênea. Devido ao quadro avançado, a ressecção cirúrgica do tumor, a drenagem dos linfonodos é bastante utilizada, principalmente com radiação subsequente associada ou não a quimioterapia. Em virtude de o tratamento ser baseado primariamente em cirurgia, seguida de rádio ou quimioterapia, a qualidade de vida do paciente é impactada e acaba influenciando na melhora do quadro de maneira geral. O presente estudo objetivou realizar um mapeamento de Prospecção Tecnológica e Científica de forma sistemática qualitativa em busca de artigos científicos e patentes a respeito dos cânceres relacionados à região de cabeça e pescoço e suas imunoterapias desenvolvidas. Foram utilizados como banco de dados para prospecção científica o Science Direct e o PubMed e, para a prospecção tecnológica, foi utilizado banco de dados do Google Patentes. Delimitou-se as publicações entre os anos de 2012-2022 e foram selecionados documentos disponibilizados na íntegra, a fim de abranger o máximo de artigos direcionados ao objetivo do estudo a partir de um refinamento com o uso dos descritores “*head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines*”. Pode-se observar que a imunoterapia é um caminho para esse tipo de alternativa procurada. Foi possível observar que há uma necessidade de estudos nessa área devido a sua importância para qualidade de vida das pessoas.

Palavras-chave: Neoplasias de cabeça e pescoço; Imunoterapia; Vacina.

Abstract

They are also known as head and neck squamous cell carcinoma and are a biologically diverse and genetically heterogeneous disease. Due to the advanced condition, surgical resection of the tumor and lymph node drainage are widely used, especially with subsequent radiation associated or not with chemotherapy. Because the treatment is based primarily on surgery, followed by radio or chemotherapy, the patient's quality of life is impacted and ends up

influencing the improvement of the condition in general. The present study aimed to carry out a mapping of Technological and Scientific Prospecting in a systematic qualitative and quantitative way in search of scientific articles and patents regarding cancers related to the head and neck region and their developed immunotherapies. Science Direct and PubMed were used as databases for scientific prospecting and, for technological prospecting, the Google Patents database was used. Publications were limited between the years 2012-2022 and documents made available in full were selected, in order to cover as many articles as possible directed to the objective of the study based on a refinement using the descriptors “head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines”. It can be seen that immunotherapy is a path to this type of sought-after alternative. It was possible to observe that there is a need for studies in this area due to its importance for people's quality of life.

Keywords: Head and neck neoplasms; Immunotherapy; Vaccine.

Resumen

También se les conoce como carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y son una enfermedad biológicamente diversa y genéticamente heterogénea. Debido al estado avanzado, la resección quirúrgica del tumor y el drenaje ganglionar se utilizan ampliamente, especialmente con radiación posterior asociada o no a quimioterapia. Debido a que el tratamiento se basa principalmente en cirugía, seguida de radio o quimioterapia, la calidad de vida del paciente se ve impactada y termina influyendo en la mejora del cuadro en general. El presente estudio tuvo como objetivo realizar un mapeo de Prospección Científica y Tecnológica de manera sistemática cualitativa y cuantitativa en búsqueda de artículos científicos y patentes sobre cánceres relacionados con la región de cabeza y cuello y sus inmunoterapias desarrolladas. Se utilizó como bases de datos para la prospección científica Science Direct y PubMed y, para la prospección tecnológica, la base de datos Google Patents. Se limitaron las publicaciones entre los años 2012-2022 y se seleccionaron los documentos disponibles en su totalidad, con el fin de cubrir el mayor número posible de artículos dirigidos al objetivo del estudio a partir de un refinamiento utilizando los descriptores “cáncer de cabeza y cuello; inmunoterapias; vacunas terapéuticas”. Se puede observar que la inmunoterapia es un camino hacia este tipo de alternativa tan buscada. Se pudo observar que existe la necesidad de estudios en esta área debido a su importancia para la calidad de vida de las personas.

Palabras clave: Neoplasias de cabeza y cuello; Inmunoterapia; Vacuna.

1. Introdução

Os cânceres de cabeça e pescoço representam quase 700.000 novos casos e 380.000 mortes em todo o mundo por ano, e são responsáveis por mais de 10.000 mortes anuais apenas nos Estados Unidos (Feng, 2019). As neoplasias são consideradas patologias que têm em comum o crescimento alterado de células, que posteriormente invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células se mostram muito agressivas e incontroláveis, indicando a formação de tumores que podem se disseminar para diversas regiões do corpo e quando essas descoordenações começam em tecidos epiteliais, como mucosas ou pele, são chamados de carcinomas (Santos, *et al.*, 2021). São conhecidos como carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e trata-se de uma doença biologicamente diversa é geneticamente heterogênea, porém com um ponto inicial padrão, através do revestimento da mucosa escamosa do trato digestivo superior, compreendendo lábios, cavidade oral, cavidade nasal, nasofaringe, laringe e hipofaringe. Além dos fatores de risco tradicionais, como o tabagismo e consumo de álcool, infecções por papilomavírus humano (HPV) e o vírus Epstein Barr (EBV) também estão associados ao desenvolvimento de carcinoma de células escamosas da orofaringe e nasofaringe, respectivamente (Grønhøj *et al.*, 2018).

Em sua maioria os pacientes com esse tipo de câncer apresentam uma fase avançada da enfermidade e com alta recorrência, e cerca de 10% dos casos apresentam sua forma metastática. Devido ao quadro avançado, a ressecção cirúrgica do tumor, a drenagem dos linfonodos é bastante utilizada, principalmente com radiação subsequente associada ou não a quimioterapia. Em virtude de o tratamento ser baseado primariamente em cirurgia, seguida de rádio ou quimioterapia, a qualidade de vida do paciente é impactada e acaba influenciando na melhora do quadro de maneira geral (Leemans *et al.*, 2018). Diante desse cenário, a busca por tratamentos mais eficazes e consequentemente sem reações adversas é recorrente, surgindo a imunoterapia, estratégia que foi implementada e aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2016. A imunoterapia celular é a administração de células vivas a um paciente, este tipo de imunoterapia pode ser ativa, como uma vacina, em que as células podem estimular uma resposta antitumoral no paciente, ou a terapia pode ser passiva, em que as células têm atividade antitumoral intrínseca (Conall Hayes, 2021).

Há evidências disponíveis na literatura que as vacinas são ótimos potenciais imunoterápicos para novas pesquisas, com procedência na descoberta de novas alternativas de interesse terapêutico, tornando-se indispensável o estudo de possíveis tratamentos de neoplasias, onde as abordagens vacinais para o câncer diferem das abordagens vacinais tradicionais para doenças infecciosas, para dar enfoque na eliminação da doença ativa, em vez de na prevenção da doença (Thomas, & Prendergast, 2016). Nesse contexto, o estudo teve como objetivo a realização de um mapeamento de Prospecção Tecnológica e Científica de forma sistemática quali-quantitativa em busca de artigos científicos e patentes a respeito dos cânceres relacionados à região de cabeça e pescoço e suas imunoterapias desenvolvidas.

2. Metodologia

Esse trabalho trata-se de uma pesquisa de caráter exploratório e quali-quantitativo. A prospecção científica foi elaborada por uma metodologia de revisão de literatura sistemática que busca nortear o mapeamento da temática a ser abordada de maneira mais coesa, possibilitando um melhor direcionamento na investigação (Chueke & Amatucci, 2015). Desse modo, foi realizado uma pesquisa com os descritores “*head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines*” de maneira isolada, como também associados, obtidos no DeCs mediante acesso de artigos científicos publicados na plataforma online da Public Medline (PubMed) e Science Direct, seguindo um padrão que garante uma reprodutibilidade dos dados. Durante o levantamento de informações nas bases de dados de artigos científicos e patentes foi necessário delimitar o período de publicações entre os anos de 2012-2022, bem como também selecionar apenas artigos que estivessem disponibilizados na íntegra seguindo um padrão que garante uma reprodutibilidade dos dados para serem utilizados na construção da prospecção científica que visa buscar artigos relacionados com o tema em questão. As patentes foram analisadas através dos mesmos critérios, já mencionados anteriormente, referentes aos descritores, operador booleano no banco de dados do Google Patentes e nesta plataforma para as buscas de patentes brasileiras os filtros em relação ao escritório de patentes foram selecionados, primeiro com a opção “BR” enquanto o segundo em relação a linguagem foi selecionado “Português”. A segunda busca no escritório “US”, para as buscas de patentes estadunidenses, a fim de também serem analisadas. Para as buscas internacionais o escritório de patentes foi selecionado a opção “WO” referente ao WIPO (Organização Mundial da Propriedade Intelectual).

3. Resultados e Discussão

Ao analisar a amostra final dos artigos publicados entre o período de 2011 a 2021, percebe-se que existe um acréscimo ao decorrer dos anos, pelo fato de haver maiores investimentos em pesquisas para o desenvolvimento de vacinas visando proporcionar melhor qualidade de vida e serviço. Estudos de prospecção constituem a ferramenta básica para a fundamentação nos processos de tomada de decisão, assim, sendo possível mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos que possam ter a capacidade de direcionar caminhos futuros da indústria, a economia ou a sociedade. A análise dos artigos demonstrou que há uma quantidade muito maior quando se utiliza o descritor “Immunotherapies” devido ao maior investimento em estratégias imunológicas terapêuticas para poder solucionar problemas que são demandados pela sociedade. O quantitativo dos artigos encontrados na íntegra do PubMed podem ser observados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1 - Quantitativo dos artigos encontrados na íntegra do PubMed.

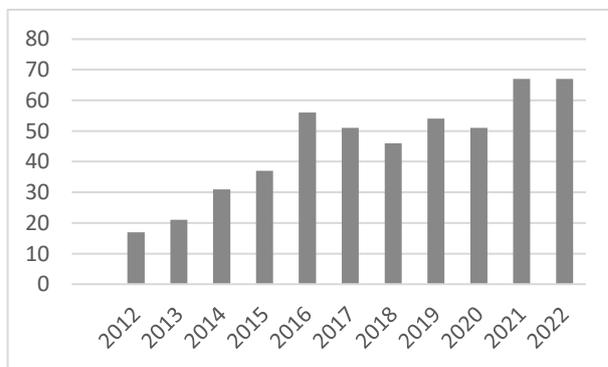
Immunotherapies	187,979
Head and Neck cancer	149,905
Therapeutic Vaccines	154,258
Therapeutic Vaccines AND Head and Neck cancer	863
head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines	437

Fonte: Autoria própria (2023).

Foram utilizados os descritores “Therapeutic Vaccines AND Head and Neck cancer” de forma conjugada para analisar resultados com mais semelhança com o objetivo do estudo, sendo assim, encontrado um total de 863 artigos. Aproximadamente 830.000 pacientes desenvolvem câncer de cabeça e pescoço a cada ano e com o intuito de diminuir a incidência dos cânceres de cabeça e pescoço, medidas para reduzir o uso de tabaco e o consumo de álcool ainda se mostram essenciais (Cramer *et al.*, 2019; Minard-Colin *et al.*, 2020).

Diante disso, as associações entre os descritores auxiliam a encontrar artigos que estão mais de acordo com a temática em estudo. A busca de publicações científicas realizada na base de dados da PubMed durante o período de 10 anos utilizando os termos selecionados “head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines” resultou em 437 estudos (Figura 1). Pode-se observar que o câncer de nasofaringe, dentre os da região da cabeça e pescoço demonstrou a necessidade de haver imunoterapias mais eficazes (Hong, *et al.*, 2018; Chow, *et al.*, 2019; Taylor, & Steven 2016; Wang, *et al.*, 2015; Lee, *et al.*, 2018; Tan, *et al.*, 2016).

Figura 1 – Publicações encontradas utilizando os termos “head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines” na plataforma PubMed de 2012-2022.



Fonte: Autoria própria (2023).

Também foi realizado buscas de artigos disponíveis na íntegra do Science Direct a fim de enriquecer a prospecção científica. Os descritores foram utilizados de forma isolada, a fim de avaliar o quali-quantitativo de cada descritor de forma isolada. Ao se analisar os mesmos descritores “head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines” pode-se obter um total de 2,718 resultados. Os resultados do quantitativo de cada descritor podem ser observados na Tabela 2 abaixo.

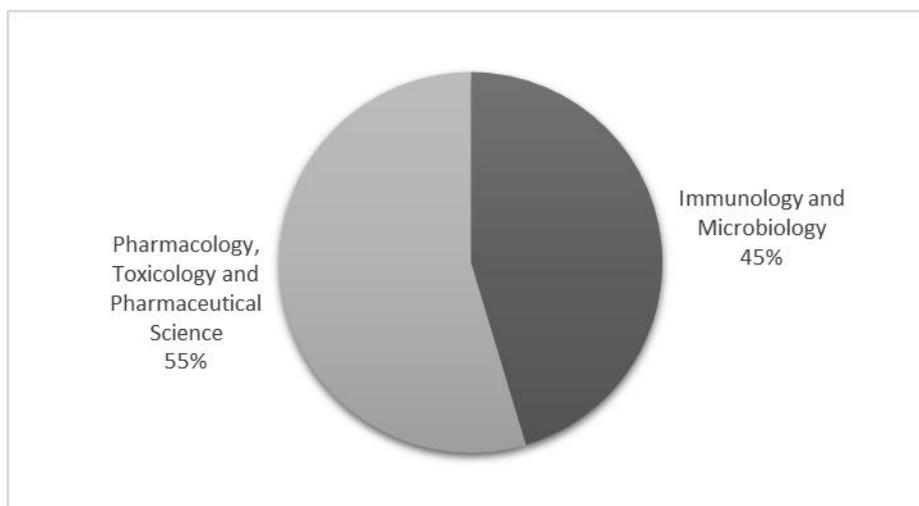
Tabela 2 - Quantitativo dos artigos encontrados na íntegra do Science Direct no período de 2012-2022.

Immunotherapies	94,507
Head and Neck cancer	85,415
Therapeutic Vaccines	55,483
head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines	2,718

Fonte: Aatoria própria (2023).

Foi possível filtrar em suas áreas de concentração de farmacologia, toxicologia e ciência farmacêutica, como também imunologia e microbiologia para trabalhar com maior eficiência e efetividade, assim, analisando artigos com maior relevância para o estudo, onde resultou um total de 919 artigos. É possível verificar as áreas na Figura 2.

Figura 2 – Áreas de concentração dos artigos com maior relevância para a prospecção científica na plataforma do Science Direct.



Fonte: Aatoria própria (2023).

Os artigos disponíveis na íntegra abordaram temas relacionados à novas imunoterapias e invenções terapêuticas que visam combater o câncer. O quantitativo desses estudos demonstra a preocupação dos pesquisadores em desenvolver novas estratégias terapêuticas que visem proporcionar uma melhor qualidade de vida e serviços para a sociedade.

Pacientes com HNC são acometidos por altos picos de dor, com grande incidência de sintomas durante o tratamento, e especialmente para pacientes que receberam radiação ou quimiorradiação, evidenciando a necessidade de vistoria dos sintomas durante a jornada dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (Gupta, *et al.*, 2020). Frente a essa problemática, há evidências do sucesso das imunoterapias contra o câncer que tem a capacidade de alterar o panorama do tratamento do câncer, introduzindo um quarto pilar da terapia para os pacientes, assim, desenvolvendo tratamentos que visem o bem-estar do paciente diante de um tratamento exaustivo (Hiraoka, *et al.*, 2019; Granier, *et al.*, 2016).

Para se utilizar da imunoterapia ou qualquer outra forma de tratamento é necessário analisar a fisiologia do tumor e os seus mecanismos moleculares de comunicação intercelular, pois, a imunoterapia antitumoral é baseada no princípio de que as adaptações na vigilância imunológica e no microambiente tumoral permitem o escape imunológico (Argenziano, *et al.*, 2021). A imunoterapia visa auxiliar o sistema imunológico a neutralizar o desenvolvimento e a progressão do câncer. O sistema imunológico normalmente protege contra ameaças externas, como infecção ou tumor, e o próprio tumor em particular limita a defesa imunológica ao liberar citocinas inibidoras ou afetando diretamente a expressão de marcadores de apoptose, muitas

vezes. É possível observar estudos disponíveis na literatura sobre o benefício derivado tanto da terapia baseada em células imunes inatas quanto no uso estimulantes imunológicos associados à quimioterapia padrão (Yalçın, et al., 2021).

Em relação a prospecção tecnológica como descrito na Tabela 3 pode-se notar um maior quantitativo quando se utilizou o escritório WO e isso já era esperado, visto que se trata do escritório mundial. As pesquisas também foram analisadas em escritórios isolados BR e US, a fim de analisar os depósitos desses respectivos países. A associação entre os descritores “Head and neck câncer; immunotherapies; therapeutic vaccines” possibilitou a realização de uma busca mais objetiva e coesa, a fim de traçar uma linha de pesquisa mais compatível com o objetivo desse estudo, resultando no quantitativo de 317 invenções.

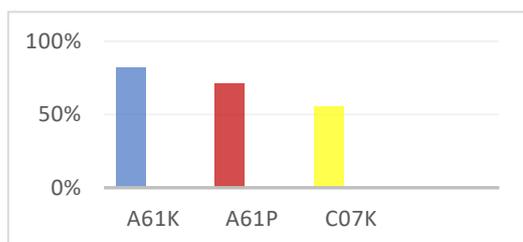
Tabela 3 – Quantitativo das invenções encontradas no Google Patentes.

DESCRITORES	ESCRITÓRIO WO	ESCRITÓRIO US	ESCRITÓRIO BR
Head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines	317	27	17
Immunotherapies	244.552	87.311	5.022
Therapeutic vaccines	226.526	134.726	5.263
Head and Neck cancer	52.800	107.518	3.224

Fonte: Autoria própria (2023).

O código A61K está relacionado a invenções contendo PREPARAÇÕES PARA FINALIDADES MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS OU HIGIÊNICAS; enquanto o A61P envolve invenções cuja finalidade é ATIVIDADE TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DE COMPOSTOS QUÍMICOS OU PREPARAÇÕES MEDICINAIS; Correlacionando as buscas com o C07K o qual envolve invenções cuja finalidade é a utilização de PEPTÍDEOS. Na Figura 3 está presente os códigos internacionais de patentes mais relacionados as invenções encontradas com os descritores associados – escritório WO.

Figura 3 - Códigos internacionais de patentes mais relacionados as invenções encontradas com os descritores associados – escritório WO.

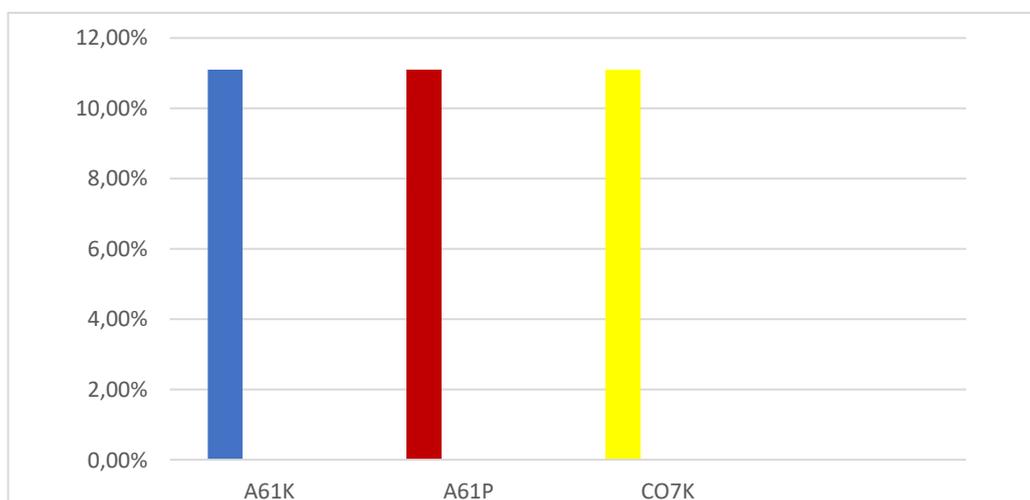


Fonte: Autoria própria (2023).

Ao se analisar as patentes encontradas no escritório US, devido ao quantitativo foi possível analisar criteriosamente essas invenções e algumas serão discutidas aqui. A invenção US-2018221475A1 (US-2018221475A1- Methods to alter the tumor microenvironment for effective câncer immunotherapy - Google Patents, n.d.) retrata que são fornecidos métodos e composições para alterar o microambiente de um tumor. Os métodos compreendem a redução da população de células T

reguladoras imunossupressoras residentes no tumor, aumentando a população de células T de lise tumoral (como células T CD8+) e melhorando a eficácia da Imunoterapia. As composições compreendem o uso de lipídios catiônicos opcionalmente combinados com antígenos autólogos, antígenos não autólogos ou antígenos associados a tumores. O estudo, portanto, sugere que os lipídios catiônicos, como R-DOTAP, induzem especificamente quimiocinas de retorno aos linfonodos, como CCL21 ou CXCL12. Já a invenção US-10568948-B2 (US-10568948-B2- Vaccines for treatment and prevention of cancer - Google Patents, n.d.) utiliza como composição uma proteína de estresse e pelo menos um peptídeo antigênico sintético compreendendo uma mutação específica presente no câncer. Os métodos divulgados neste documento são particularmente vantajosos na medida em que permitem a preparação de uma vacina terapêutica. Na invenção US-2019194322-A1 (US-2019194322-A1- Of vsig3/vista as a novel immune checkpoint and use thereof for immunotherapy - Google Patents, n.d.) utiliza-se o ligante para VISTA identificado como VSIG3, bem como o uso desta interação ligante e receptor na identificação ou síntese de um agonista ou antagonista de VSIG3 compostos, preferencialmente anticorpos, polipeptídeos e proteínas de fusão que agonizam ou antagonizam os efeitos de VSIG3 e/ ou VISTA e/ou a interação VSIG3/VISTA. Esses antagonistas podem ser usados para suprimir os efeitos supressores de VSIG3/VISTA na imunidade de células T e, mais particularmente, usados no tratamento do câncer, ou doença infecciosa. Esses compostos agonistas podem ser usados para potencializar ou aumentar os efeitos supressores de VSIG3/VISTA na imunidade das células T e, assim, suprimir a imunidade das células T, como no tratamento de autoimunidade, alergia ou condições inflamatórias. Também são fornecidos ensaios de triagem para identificar esses compostos agonistas e antagonistas. Na Figura 4 é possível verificar os resultados obtidos em relação aos descritores associados e o escritório US em português e seus respectivos códigos internacionais de patentes.

Figura 4 - Códigos internacionais de patentes mais relacionados as invenções encontradas com os descritores associados – escritório US.

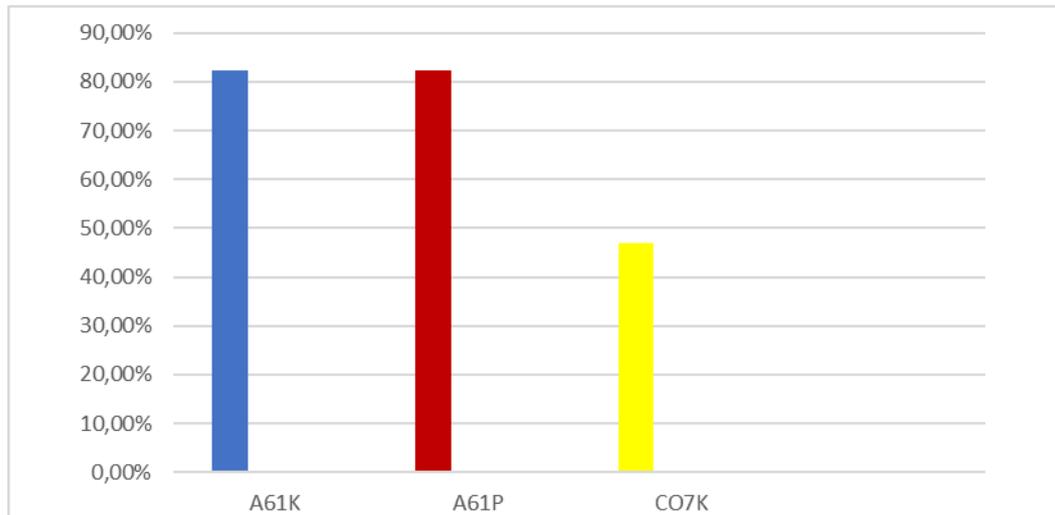


Fonte: Autoria própria (2023).

Direcionando as pesquisas para o escritório BR, no ato da busca pode-se encontrar um quantitativo de 17 invenções, evidenciando o menor número de patentes depositadas dentre os escritórios escolhidos para análise, onde a maioria dessas invenções veio a ser publicadas no ano de 2020. Por conta do baixo quantitativo de invenções apresentadas na pesquisa, foi possível realizar uma análise minuciosa dessas patentes e algumas foram selecionadas para discussão. A invenção BR112019017017A2 (BR112019017017A2 - Método de tratamento de um indivíduo humano que tem câncer, anticorpo anti-cd25, uso de um anticorpo anti-cd25, combinação de um anticorpo anti-cd25, kit para uso no tratamento de câncer, composição

farmacêutica, combinação, anticorpo biespecífico, método de tratamento do câncer e método de esgotar as células t reguladoras em um indivíduo - Google Patents, n.d.) apresenta um método de tratamento para tumores sólidos, em que o método envolve o uso de um anticorpo anti-cd25 para um indivíduo que não inibe substancialmente a ligação de interleucina -2 (il-2) para cd25 ou sinalização de il-2 via cd25. A Interleucina 2 tem ação anticancerígena conhecido comercialmente como Interleukin e tem extrema importância farmacêutica para o tratamento de diversos cânceres, pois, age na regulação do sistema imunológico adaptativo, controlando a sobrevivência e a proliferação de células T e em conjunto com moléculas de CD25, são capazes de influenciar a homeostase das células T por meio da privação de IL-2 (Létourneau, S. *et al.* 2019). A invenção BR112019021782A2 (BR112019021782A2 - Identificação, fabricação e uso de neoantígenos - Google Patents, n.d.) apresentou sistema e métodos para determinar alelos, neoantígenos e a composição da vacina determinado com base nas mutações tumorais de um indivíduo, o que se mostra bastante relevante, pois, evidências iniciais mostram que a vacinação baseada em neoantígenos pode desencadear respostas de células T e que a terapia celular direcionada a neoantígenos pode causar regressão tumoral sob certas circunstâncias em pacientes selecionados Schumacher e Schreiber (2015). A invenção US2021214333A1 (US2021214333A1- Tiofenos condensados substituídos como moduladores de picada – Google Patents, n.d.) a patente fala sobre métodos e composições para alterar o microambiente de um tumor. Os métodos compreendem a redução da população de células T reguladoras imunossupressoras residentes no tumor, aumentando a população de células T de lise tumoral (como células T CD8+) e melhorando a eficácia da imunoterapia contra o câncer. As composições compreendem o uso de lipídios catiônicos opcionalmente combinados com antígenos autólogos, antígenos não autólogos ou antígenos associados a tumores. Já a invenção US2018221475A1 (US2018221475A1 - Métodos para alterar o microambiente tumoral para imunoterapia eficaz contra o câncer - Google Patents, n.d) a patente em questão retrata que são fornecidos métodos e composições para alterar o microambiente de um tumor. Os métodos compreendem a redução da população de células T reguladoras imunossupressoras residentes no tumor, aumentando a população de células T de lise tumoral (como células T CD8+) e melhorando a eficácia da Imunoterapia. As composições compreendem o uso de lipídios catiônicos opcionalmente combinados com antígenos autólogos, antígenos não autólogos ou antígenos associados a tumores. O estudo, portanto, sugere que os lipídios catiônicos, como R-DOTAP, induzem especificamente quimiocinas de retorno aos linfonodos, como CCL21 ou CXCL12. Na invenção US10568948B2 (US10568948B2 – Vacinas para tratamento e prevenção do câncer os autores utilizam como composição uma proteína de estresse e pelo menos um peptídeo antigênico sintético compreendendo uma mutação específica presente no câncer. Os métodos divulgados neste documento são particularmente vantajosos na medida em que permitem a preparação de uma vacina terapêutica. As patentes encontradas no escritório BR demonstram a relevância da adoção de imunoterapias para o tratamento de cânceres da região de cabeça e pescoço, pois, a utilização de vacinas terapêuticas é crescente e para outros tipos de câncer se revela como agente clínico promissor. (Chevallier et al., 2021; del Giudice et al., 2021; Firnhaber et al., 2021). Na Figura 5 é possível verificar os resultados obtidos em relação aos descritores associados e o escritório BR em português e seus respectivos códigos internacionais de patentes.

Figura 5 - Códigos internacionais de patentes mais relacionados as invenções encontradas com os descritores associados – escritório BR.



Fonte: Autoria própria (2023).

4. Conclusão

Os cânceres de cabeça e pescoço se manifestam de forma diversas, podendo atingir um grupo de pessoas muito amplas. O seu tratamento convencional que é adotado em quase toda a maioria dos protocolos clínicos pode gerar uma diminuição na qualidade de vida do paciente, por conta da exaustão e carga farmacológica. Essa pesquisa teve o intuito de entender o cenário relacionado às imunoterapias oferecidas no mercado farmacológico para cânceres da região de cabeça e pescoço.

A associação dos descritores obtidos no DeCs “head and neck cancer; immunotherapies; therapeutic vaccines” se mostrou imprescindível para direcionar mais as buscas com mais coesão com a proposta do trabalho. Diante disso, a busca por alternativas mais eficazes e sem reações adversas para o tratamento desses cânceres é muito importante. Com esse estudo pode-se observar que a imunoterapia é um caminho para esse tipo de alternativa procurada. Foi possível observar que há uma necessidade de estudos nessa área devido a sua importância para qualidade de vida das pessoas e só foram encontradas 17 patentes no escritório BR e 27 patentes no escritório US.

Com isso, é possível ressaltar que é importante haver prospecções comparativas como esta, em que possibilita uma visão geral do cenário relacionado ao câncer de cabeça e pescoço. Avaliando perspectivas futuras, com o avanço em pesquisas e invenções acerca de imunoterapias para câncer de cabeça e pescoço, espera-se que essa abordagem inovadora fortaleça o sistema imunológico do paciente, a fim de combater as células cancerígenas, como também, direcionar as pesquisas futuras na tentativa de mitigar essa problemática. É notório os benefícios advindos de imunoterapias como, por exemplo, vacinas terapêuticas que são utilizadas por uma grande parcela da população, e sobretudo apresentam bons resultados, tendo o objetivo de controlar infecções crônicas ou doenças degenerativas instaladas no indivíduo a ser tratado.

Referências

- Argenziano, G., Briatico, G., Brancaccio, G., Alfano, R., Moscarella, E., & Lallas, A. (2021). Pistas clínicas para evitar a falta de melanoma quando a morfologia não é suficiente. *Conceito de prática de Dermatol.* 11(4), e 2021143. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1104143>.
- Chevallier, P., Saiagh, S., Dehame, V., Guillaume, T., Peterlin, P., Bercegeay, S., le Bris, Y., Bossard, C., Gauvrit, I., Dreno, B., Juge-Morineau, N., Béné, M. C., & Gregoire, M. (2021). A phase I/II feasibility vaccine study by autologous leukemic apoptotic corpse-pulsed dendritic cells for elderly AML patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 17(10), 3511–3514. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1943991>.

- Chow, J. C., Ngan, R. K., Cheung, K. M., & Cho, W. C. (2019). Abordagens imunoterapêuticas no carcinoma de nasofaringe. *Opinião de especialistas em terapia biológica*. 19 (11), 1165-1172. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1650910>.
- Chueke, G. V., & Amatucci, M. (2015). O que é bibliometria? Uma introdução ao Fórum. *InternexT - Revista Eletrônica de Negócios Internacionais da ESPM*. 10(2), 1-5.
- Cramer, J. D., Burtneess, B., & Ferris, R. L. (2019). Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral oncology*. 99, 104460. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104460>.
- Del Giudice, F., Busetto, G. M., Gross, M. S., Maggi, M., Sciarra, A., Salciccia, S., Ferro, M., Sperduti, I., Flammia, S., Canale, V., Chung, B. I., Conti, S. L., Eisenberg, M. L., Skinner, E. C., & de Berardinis, E. (2021). Efficacy of three BCG strains (Connaught, TICE and RIVM) with or without secondary resection (re-TUR) for intermediate/high-risk non-muscle-invasive bladder cancers: results from a retrospective single-institution cohort analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 147(10), 3073–3080. <https://doi.org/10.1007/S00432-021-03571-0/FIGURES/2>.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 144(8), 1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- Feng, R. M., Zong, Y. N., Cao, S. M. & Xu, R. H. (2019). Situação atual do câncer na China: boas ou más notícias das Estatísticas Globais do Câncer de 2018? *Comunicações sobre câncer*, 39 (1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0368-6>
- Firnhaber, C., Swarts, A., Jezile, V., Mulongo, M., Goeieman, B., Williams, S., Faesen, M., Michelow, P., & Wilkin, T. (2021). Human Papillomavirus Vaccination Prior to Loop Electroexcision Procedure Does Not Prevent Recurrent Cervical High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living With Human Immunodeficiency Virus: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 73(7), e2211–e2216. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA1456>.
- Gupta, V., Levy, J., Allen-Ayodabo, C., Amirazodi, E., Davis, L., Li, Q., Mahar, A., Coburn, N. G & PRESTO Study Investigators. (2020). Registro Populacional de Tumores Esofágicos e Estômagos em Ontário (PRESTO): protocolo para um banco de dados clínico e patológico multicêntrico, incluindo 25.000 pacientes. *BMJ aberto*. 10 (5), e032729. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032729>.
- Granier, C., Karaki, S., Roussel, H., et al. (2016). [Imunoterapia do câncer: descobertas racionais e recentes]. *La Revue de Médecine Interne*. Out; 37(10), 694-700. [10.1016/j.revmed.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.023).
- Grønhoj, C., Jensen, D. H., Dehlendorff, C., et al. (2018). Desenvolvimento e validação externa de nomogramas em pacientes com câncer de orofaringe com status de HPV-DNA conhecido: um estudo multicêntrico europeu (OroGrams). *Br J Cancer*. 118, 1672-1681. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0107-9>.
- Hayes, C. (2021). Cellular immunotherapies for cancer. *Irish journal of medical science*. 190(1), 41–57. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02264-w>.
- Hiraoka, A., Kumada, T., Atsukawa, M., et al. (2019). Fator prognóstico de lenvatinib para carcinoma hepatocelular irrissecável em condições do mundo real - análise multicêntrica. *Câncer Med*. 8, 3719 – 3728. <https://doi.org/10.1002/cam4.2241>.
- Hong, M., Tang, K., Qian, J., Deng, H., Zeng, M., Zheng, S., Ding, K., Du, Y., & Sun, R. (2018). Immunotherapy for EBV-Associated Nasopharyngeal Carcinoma. *Critical reviews in oncogenesis*. 23(3-4), 219–234. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018027528>.
- Lee, A., Tan, L., & Lim, C. M. (2018). Cellular-based immunotherapy in Epstein-Barr virus induced nasopharyngeal cancer. *Oral oncology*. 84, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.011>.
- Leemans, C. R., Snijders, P., & Brakenhoff, R. H. (2018). The molecular landscape of head and neck cancer. *Nature reviews. Cancer*, 18(5), 269–282. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.11>.
- Letourneau, N. L., de Koning, A., Sekhon, B., Ntanda, H. N., Kobor, M., Deane, A. J., Morin, A. M., Dewey, D., Campbell, T. S., Giesbrecht, G. F., & APron Study Team (2020). Parenting Interacts With Plasticity Genes in Predicting Behavioral Outcomes in Preschoolers. *The Canadian journal of nursing research = Revue canadienne de recherche en sciences infirmières*, 52(4), 290–307. <https://doi.org/10.1177/0844562119863612>.
- Minard-Colin, V., Aupérin, A., Pilon, M., Burke, G., Barkauskas, D. A., Wheatley, K., Delgado, R. F., Alexander, S., Uyttebroeck, A., Bollard, C. M., Zsiros, J., Csoka, M., Kazanowska, B., Chiang, A. K., Miles, R. R., Wotherspoon, A., Adamson, P. C., Vassal, G., Patte, C., Gross, T. G.Children 's Oncology Group (2020). Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *The New England journal of medicine*. 382(23), 2207–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915315>.
- Santos, T. B dos., Gomes, D. dos S., Sousa, A. B. F de., Rodrigues, Ítalo S. G., Padilha, F. F., & Droppa-Almeida, D. (2021). Prospecção científica e tecnológica de potenciais imunoterapias incluindo vacinas anticâncer com foco em osteossarcoma. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 10 (17), e132101723015. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i17.23015>.
- Schumacher, T. N., & Schreiber, R. D. (2015). *Neoantigens in cancer immunotherapy*. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6230), 69–74. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4971>.
- Tan, W. L., Tan, E. H., Lim, D. W., Ng, Q. S., Tan, D. S., Jain, A., & Ang, M. K. (2016). Advances in systemic treatment for nasopharyngeal carcinoma. *Chinese clinical oncology*. 5(2), 21. <https://doi.org/10.21037/cco.2016.03.03>.
- Taylor, G. S., & Steven, N. M. (2016). Therapeutic vaccination strategies to treat nasopharyngeal carcinoma. *Chinese clinical oncology*. 5(2), 23. <https://doi.org/10.21037/cco.2016.03.20>.
- Thomas, S., & Prendergast, G. C. (2016). Cancer Vaccines: A Brief Overview. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 1403, 755–761. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3387-7_43.
- Wang, J. J., Liu, Y. H., & Li, G. C. (2015). Induction of protective and therapeutic anti-cancer immunity by using bispecific anti-idiotype antibody G22-I50 for nasopharyngeal carcinoma. *International immunopharmacology*. 28(2), 1026–1033. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.026>.
- Yalçın, S., Yalçinkaya, S., & Ercan, F. (2021). Detecção in silico do potencial inibidor de compostos de Passiflora contra a principal protease do SARS-Cov-2 (Covid-19) usando docking molecular e análises dinâmicas. *Jornal de Estrutura Molecular*, 1240, 130556.