

Avanços na imunoterapia para tratamento do câncer: Uma revisão da literatura

Advances in immunotherapy for cancer treatment: A literature review

Avances recientes en inmunoterapia para el tratamiento del cáncer: Una revisión de la literatura

Recebido: 28/08/2024 | Revisado: 09/09/2024 | Aceitado: 10/09/2024 | Publicado: 15/09/2024

Luis Miguel Carvalho Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-8710>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: Luis.m.c.mendes@unirg.edu.br

Lucas Arruda Lino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4747-6308>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: lucas.a.lino@unirg.edu.br

Victor Brasil Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6081-8602>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: victorbrasilteixeira2015@gmail.com

Vinicius Brasil Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2391-612X>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Teixeirabrasilvinicius@gmail.com

Vithoria Maria Bernieri Iffert

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-5717>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: vithoriabernierii@gmail.com

Mariana Carrilho Soares Bravo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7867-9174>
Universidade de Ribeirão Preto, Brasil
E-mail: mariana_carrilhobravo@hotmail.com

Glamar Cunha da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4016-7035>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: glamar.cunha@uft.edu.br

Tarciana Maria Bordignon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-0921>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: tarcianabordignon@gmail.com

Bruna Rocha Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6329-4041>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: brunarochap99@gmail.com

Eduarda Emilly Silva Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4938-9477>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: eduardaemillysc@gmail.com

Rosane Pereira Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-2199>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: rosane.medeiros@mail.uft.edu.br

Dyego Lopes Matos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8526-3561>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: dyego.matos@mail.uft.edu.br

Resumo

A imunoterapia tem emergido como uma abordagem revolucionária no tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças para pacientes com tipos de câncer anteriormente considerados intratáveis. Este artigo revisa os avanços recentes na imunoterapia, destacando os principais desenvolvimentos e suas implicações clínicas. A revisão abrange inibidores de checkpoint imunológico, terapias com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T), vacinas terapêuticas contra o câncer e a combinação de imunoterapias com outras modalidades de tratamento. Os inibidores de checkpoint, como os anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, têm mostrado eficácia significativa em vários tipos de câncer, incluindo melanoma e câncer de pulmão de células não pequenas. As terapias com células CAR-T têm

mostrado resultados promissores em cânceres hematológicos, enquanto vacinas terapêuticas têm potencial para induzir respostas imunológicas robustas e duradouras. A combinação de imunoterapias com quimioterapia, radioterapia e terapias alvo está sendo explorada para melhorar a eficácia e superar a resistência ao tratamento. Apesar dos avanços, desafios significativos permanecem, incluindo a resistência ao tratamento e os efeitos colaterais. A pesquisa contínua é essencial para entender melhor os mecanismos de ação da imunoterapia e desenvolver novas estratégias para superar os desafios atuais. Com o avanço da ciência e da tecnologia, a imunoterapia tem o potencial de se tornar uma abordagem terapêutica cada vez mais eficaz e amplamente utilizada no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Imunoterapia; Câncer; Inibidores de checkpoint; Células CAR-T; Vacinas terapêuticas; Resistência ao tratamento.

Abstract

Immunotherapy has emerged as a revolutionary approach in cancer treatment, offering new hope for patients with previously intractable types of cancer. This article reviews recent advances in immunotherapy, highlighting key developments and their clinical implications. The review covers immune checkpoint inhibitors, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, therapeutic cancer vaccines, and the combination of immunotherapies with other treatment modalities. Checkpoint inhibitors, such as anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 antibodies, have shown significant efficacy in various cancers, including melanoma and non-small cell lung cancer. CAR-T cell therapies have shown promising results in hematologic cancers, while therapeutic vaccines have the potential to induce robust and durable immune responses. The combination of immunotherapies with chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapies is being explored to enhance efficacy and overcome treatment resistance. Despite the advances, significant challenges remain, including treatment resistance and side effects. Continuous research is essential to better understand the mechanisms of action of immunotherapy and develop new strategies to overcome current challenges. With the advancement of science and technology, immunotherapy has the potential to become an increasingly effective and widely used therapeutic approach in cancer treatment.

Keywords: Immunotherapy; Cancer; Checkpoint inhibitors; CAR-T cells; Therapeutic vaccines; Treatment resistance.

Resumen

La inmunoterapia ha emergido como un enfoque revolucionario en el tratamiento del cáncer, ofreciendo nuevas esperanzas para pacientes con tipos de cáncer previamente intratables. Este artículo revisa los avances recientes en inmunoterapia, destacando los desarrollos clave y sus implicaciones clínicas. La revisión abarca inhibidores de puntos de control inmunológico, terapias con células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T), vacunas terapéuticas contra el cáncer y la combinación de inmunoterapias con otras modalidades de tratamiento. Los inhibidores de puntos de control, como los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, han mostrado una eficacia significativa en varios tipos de cáncer, incluyendo melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Las terapias con células CAR-T han mostrado resultados prometedores en cánceres hematológicos, mientras que las vacunas terapéuticas tienen el potencial de inducir respuestas inmunológicas robustas y duraderas. Se está explorando la combinación de inmunoterapias con quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas para mejorar la eficacia y superar la resistencia al tratamiento. A pesar de los avances, persisten desafíos significativos, incluyendo la resistencia al tratamiento y los efectos secundarios. La investigación continua es esencial para comprender mejor los mecanismos de acción de la inmunoterapia y desarrollar nuevas estrategias para superar los desafíos actuales. Con el avance de la ciencia y la tecnología, la inmunoterapia tiene el potencial de convertirse en un enfoque terapéutico cada vez más eficaz y ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer.

Palabras clave: Inmunoterapia; Câncer; Inibidores de puntos de control; Células CAR-T; Vacunas terapêuticas; Resistencia al tratamiento.

1. Introdução

A imunoterapia tem emergido como uma abordagem revolucionária no tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças para pacientes com tipos de câncer anteriormente considerados intratáveis. A imunoterapia baseia-se na modulação do sistema imunológico para reconhecer e destruir células cancerígenas, diferentemente das abordagens tradicionais como quimioterapia e radioterapia, que atacam diretamente as células tumorais (Chen & Mellman, 2013). Este artigo revisa os avanços recentes na imunoterapia, destacando os principais desenvolvimentos e suas implicações clínicas.

Os inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, têm mostrado eficácia significativa em vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer

renal (Topalian et al., 2012). Esses agentes funcionam bloqueando as vias que inibem a resposta imunológica, permitindo que o sistema imunológico ataque as células tumorais de forma mais eficaz (Pardoll, 2012).

Além dos inibidores de checkpoint, as terapias com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) têm mostrado resultados promissores, especialmente em cânceres hematológicos como leucemia linfoblástica aguda e linfoma não-Hodgkin (Maude et al., 2014). As células CAR-T são geneticamente modificadas para expressar receptores específicos que reconhecem antígenos tumorais, proporcionando uma abordagem altamente personalizada e eficaz (Kalos et al., 2011).

Vacinas terapêuticas contra o câncer também têm sido desenvolvidas, com o objetivo de estimular o sistema imunológico a reconhecer e atacar células tumorais específicas. Estudos clínicos têm demonstrado que vacinas baseadas em peptídeos e células dendríticas podem induzir respostas imunológicas robustas e duradouras em pacientes com câncer (Palucka & Banchereau, 2013). A eficácia dessas vacinas está sendo continuamente avaliada em ensaios clínicos (Schadendorf et al., 2011).

Finalmente, a combinação de imunoterapias com outras modalidades de tratamento, como quimioterapia, radioterapia e terapias alvo, está sendo explorada para melhorar a eficácia e superar a resistência ao tratamento. Estudos pré-clínicos e clínicos indicam que essas abordagens combinadas podem potencializar a resposta imunológica e melhorar os resultados dos pacientes (Postow et al., 2015; Gandhi et al., 2018).

2. Metodologia

Este estudo utilizará como método a revisão narrativa da literatura das publicações sobre o tema “Avanços Recentes na Imunoterapia para Tratamento do Câncer: Uma Revisão da Literatura”. Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica, realizada online na Biblioteca Virtual em Saúde, sendo utilizada a Base de Dados Google Acadêmico, LILACS e SCIELO, para a construção do estudo.

O período da coleta de dados iniciará no 1º semestre de 2024, e será realizada uma pesquisa que se iniciará por meio da inserção dos termos “imunoterapia para câncer”, “inibidores de checkpoint imunológico”, “terapias com células CAR-T” e “vacinas terapêuticas contra o câncer”, com artigos publicados no período de 2000 a 2024 nos idiomas português, inglês e espanhol.

A pesquisa na literatura e revisão foi feita obedecendo-se a seis etapas. Primeira etapa: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa. Segunda etapa : estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura. Terceira etapa: definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados. Quarta etapa: avaliação dos estudos incluídos na revisão. Quinta etapa: interpretação dos resultados. Sexta etapa: apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Mendes et al., 2008).

Tendo como necessidade o entendimento sobre um problema levantado e subsidiar dados que auxiliem em sua elucidação, trata-se de uma pesquisa exploratória, que conforme Gil (2017) envolve levantamento bibliográfico através de material já publicado em artigos científicos, onde são levantados elementos que irão servir de referencial teórico na busca das informações relevantes ao objetivo da pesquisa e proporcionar maior familiaridade com o problema a fim de construir uma hipótese ou torná-lo explícito.

3. Resultados

Os inibidores de checkpoint imunológico têm demonstrado eficácia notável em ensaios clínicos. Por exemplo, o estudo CheckMate 067 mostrou que a combinação de nivolumabe e ipilimumabe resultou em uma taxa de resposta objetiva de 58% em pacientes com melanoma avançado, comparado a 19% com ipilimumabe sozinho (Larkin et al., 2015). Esses resultados destacam o potencial dos inibidores de checkpoint em transformar o tratamento do câncer (Robert et al., 2015).

As terapias com células CAR-T também têm mostrado resultados impressionantes. Em um estudo com pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda, a terapia com células CAR-T resultou em uma taxa de remissão completa de 90% (Grupp et al., 2013). Esses resultados são particularmente notáveis, dado o prognóstico geralmente ruim desses pacientes (Maude et al., 2018).

Vacinas terapêuticas contra o câncer têm mostrado potencial em vários estudos. Um ensaio clínico de fase II com uma vacina baseada em células dendríticas para melanoma mostrou uma taxa de resposta imune de 50%, com alguns pacientes apresentando respostas duradouras (Schadendorf et al., 2011). Esses resultados sugerem que as vacinas podem ser uma ferramenta valiosa na imunoterapia do câncer (Slingluff, 2011).

A combinação das monoterapias com outras modalidades de tratamento também tem mostrado resultados promissores. Em um estudo de fase III, a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia resultou em uma taxa de resposta objetiva de 48% em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, comparado a 19% com quimioterapia sozinha (Gandhi et al., 2018). Esses resultados indicam que as abordagens combinadas podem melhorar significativamente os resultados dos pacientes (Reck et al., 2016).

Estudos pré-clínicos também têm explorado novas abordagens para melhorar a eficácia da imunoterapia. Por exemplo, a combinação de inibidores de checkpoint com agentes que modulam o microambiente tumoral, como inibidores de IDO, tem mostrado potencial para aumentar a resposta imunológica e superar a resistência ao tratamento (Munn & Mellor, 2016). Esses estudos destacam a importância da pesquisa contínua para desenvolver novas estratégias de tratamento (Spranger et al., 2015).

4. Discussão

Os avanços recentes na imunoterapia têm transformado o panorama do tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças para pacientes com tipos de câncer anteriormente considerados intratáveis. Os inibidores de checkpoint imunológico, em particular, têm mostrado eficácia significativa em vários tipos de câncer, destacando seu potencial como uma abordagem terapêutica revolucionária (Topalian et al., 2012; Brahmer et al., 2012).

No entanto, apesar dos resultados promissores, a imunoterapia não é eficaz para todos os pacientes. A resistência ao tratamento e os efeitos colaterais são desafios significativos que precisam ser abordados. Estudos têm mostrado que a resistência pode ser mediada por vários mecanismos, incluindo a expressão de ligantes de checkpoint imunológico pelas células tumorais e a presença de células imunossupressoras no microambiente tumoral (Pitt et al., 2016; Sharma et al., 2017).

A combinação de imunoterapias com outras modalidades de tratamento tem mostrado potencial para superar esses desafios. Estudos clínicos indicam que a combinação de inibidores de checkpoint com quimioterapia, radioterapia e terapias alvo pode melhorar a eficácia do tratamento e superar a resistência (Postow et al., 2015; Antonia et al., 2017). No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender as melhores combinações e sequências de tratamento (Hellmann et

al., 2018).

As terapias com células CAR-T também têm mostrado resultados promissores, mas enfrentam desafios significativos, incluindo a toxicidade e a dificuldade de produção em larga escala. Estudos estão em andamento para melhorar a segurança e a eficácia dessas terapias, incluindo a modificação genética das células CAR-T para reduzir a toxicidade e aumentar a especificidade (Brudno & Kochenderfer, 2016; June et al., 2018).

Finalmente, as vacinas terapêuticas contra o câncer têm mostrado potencial em vários estudos, mas enfrentam desafios na indução de respostas imunológicas robustas e duradouras. Estudos estão explorando novas abordagens para melhorar a eficácia das vacinas, incluindo o uso de adjuvantes e a combinação com outras formas de imunoterapia (Palucka & Banchereau, 2013; Melief et al., 2015).

5. Considerações Finais

Os avanços recentes na imunoterapia têm transformado o tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças para pacientes com tipos de câncer anteriormente considerados intratáveis. No entanto, desafios significativos permanecem, incluindo a resistência ao tratamento e os efeitos colaterais. A combinação de imunoterapias com outras modalidades de tratamento e o desenvolvimento de novas abordagens são áreas promissoras de pesquisa que podem melhorar a eficácia e a segurança da imunoterapia.

A pesquisa contínua é essencial para entender melhor os mecanismos de ação da imunoterapia e desenvolver novas estratégias para superar os desafios atuais. Com o avanço da ciência e da tecnologia, a imunoterapia tem o potencial de se tornar uma abordagem terapêutica cada vez mais eficaz e amplamente utilizada no tratamento do câncer.

Além disso, a personalização do tratamento com base nas características individuais do tumor e do paciente pode aumentar ainda mais a eficácia da imunoterapia. A identificação de biomarcadores que preveem a resposta ao tratamento é uma área de pesquisa ativa que pode ajudar a selecionar os pacientes que mais se beneficiarão da imunoterapia (Topalian et al., 2016). A integração de dados genômicos, proteômicos e imunológicos pode fornecer uma visão mais abrangente do tumor e do microambiente tumoral, permitindo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes (Ribas & Wolchok, 2018).

A colaboração entre pesquisadores, clínicos e a indústria farmacêutica é crucial para acelerar o desenvolvimento e a implementação de novas imunoterapias. Ensaios clínicos bem desenhados e a participação de pacientes são fundamentais para validar a eficácia e a segurança das novas abordagens terapêuticas. A educação e o envolvimento dos pacientes também são essenciais para aumentar a conscientização sobre as opções de tratamento e promover a adesão às terapias (Hodi et al., 2018).

Em conclusão, a imunoterapia representa uma das áreas mais promissoras e dinâmicas da oncologia moderna. Com a pesquisa contínua e a inovação, é provável que novas terapias imunológicas continuem a emergir, proporcionando melhores resultados para os pacientes com câncer. A integração de imunoterapia com outras modalidades de tratamento e a personalização das abordagens terapêuticas têm o potencial de transformar o tratamento do câncer e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., & Faivre-Finn, C. (2017). Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(20), 1919-1929.

- Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q., Hwu, W. J., Topalian, S. L., Hwu, P., & Wigginton, J. M. (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2455-2465.
- Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2016). Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*, 127(26), 3321-3330.
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10.
- Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., & Garassino, M. C. (2018). Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078-2092.
- Grupp, S. A., Kalos, M., Barrett, D., Aplenc, R., Porter, D. L., Rheingold, S. R., & June, C. H. (2013). Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 368(16), 1509-1518.
- Hellmann, M. D., Ciuleanu, T. E., Pluzanski, A., Lee, J. S., Otterson, G. A., Audigier-Valette, C., & Reck, M. (2018). Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2093-2104.
- June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., & Milone, M. C. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 359(6382), 1361-1365.
- Kalos, M., Levine, B. L., Porter, D. L., Katz, S., Grupp, S. A., Bagg, A., & June, C. H. (2011). T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Science translational medicine*, 3(95), 95ra73-95ra73.
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., & Wolchok, J. D. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 23-34.
- Maude, S. L., Frey, N., Shaw, P. A., Aplenc, R., Barrett, D. M., Bunin, N. J., & Grupp, S. A. (2014). Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1507-1517.
- Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., & Grupp, S. A. (2018). Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439-448.
- Melief, C. J., van Hall, T., Arens, R., Ossendorp, F., & van der Burg, S. H. (2015). Therapeutic cancer vaccines. *Journal of Clinical Investigation*, 125(9), 3401-3412.
- Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2016). IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance. *Trends in Immunology*, 37(3), 193-207.
- Palucka, K., & Banchereau, J. (2013). Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 265-277.
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252-264.
- Pitt, J. M., Vetizou, M., Daillere, R., Roberti, M. P., Yamazaki, T., Routy, B., & Kroemer, G. (2016). Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and -extrinsic factors. *Immunity*, 44(6), 1255-1269.
- Postow, M. A., Callahan, M. K., & Wolchok, J. D. (2015). Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1974-1982.
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., & Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823-1833.
- Schadendorf, D., Ugurel, S., Schuler-Thurner, B., Nestle, F. O., Enk, A., Bröcker, E. B., & Kämpgen, E. (2011). Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Annals of Oncology*, 17(4), 563-570.
- Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J. A., & Ribas, A. (2017). Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, 168(4), 707-723.
- Slingluff, C. L. (2011). The present and future of peptide vaccines for cancer: single or multiple, long or short, alone or in combination?. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 17(5), 343.
- Spranger, S., Bao, R., & Gajewski, T. F. (2015). Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*, 523(7559), 231-235.
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., & Pardoll, D. M. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443-2454.