

Capítulo 7

IMUNOFÁRMACOS E SUAS APLICAÇÕES CLÍNICAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

ANA CAROLINA TREGNAGO¹
AMANDA SEUS PAZ¹
CAMILA KRUGER REHN²
CAROLINA KRUGER REHN¹
GUSTAVO LOPES DA COSTA¹
JÚLIA SILVESTRI¹
LUÍSA LITVIN RAFFIN¹
MANOELLA KESSLER GOMES RODRIGUES¹
MARIANA WOLLMANN DE MATOS¹
PAOLA VITTORIA ZORDAN COSTELLA¹
VICTORIA DA SILVA SERRATTE¹
VÍTOR FERREIRA KAMINSKI³

1 Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

2. Médico - Formado pela Universidade Luterana do Brasil

3. Médico - Formado pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Palavras-Chave: Imunofármacos; Imunoterapia; Câncer.

DOI

10.59290/978-65-6029-173-7.7

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Só no ano de 2022, houve mais de 20 milhões de diagnósticos e 9,6 milhões de mortes associadas à enfermidade, com previsão de aumento de 77% dos casos até o ano de 2050, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (BRAY *et al.*, 2024).

Apesar da ampla gama de terapias disponíveis, a complexidade dos casos e os diversos tipos de câncer exigem que os tratamentos sejam mais eficazes e que se possa melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Assim, o desenvolvimento de novos tratamentos, que possibilitem a detecção antecipada da doença e que evoluam para um prognóstico favorável, são cruciais para alcançar resultados mais promissores no combate ao câncer.

Nos últimos anos, a imunoterapia, especialmente os imunofármacos, trouxe avanços notáveis para o tratamento do câncer. Esses agentes biotecnológicos utilizam o próprio sistema imunológico do paciente para combater as células tumorais.

Ao contrário dos tratamentos convencionais, como os procedimentos cirúrgicos, a quimioterapia e a radioterapia, os quais visam diretamente o tumor, os imuno-fármacos modulam as respostas imunológicas do organismo, permitindo que ele mesmo reconheça e ataque as células cancerígenas. Entre os imunofármacos mais relevantes estão os inibidores de checkpoints imunológicos, como os bloqueadores das proteínas PD-1 e PD-L1 (JÚNIOR *et al.*, 2023).

Este capítulo tem como objetivo explorar a evolução, os mecanismos de ação e as aplicações clínicas dos imunofármacos, destacando o impacto no tratamento do câncer. Ao longo da narrativa, são abordados os principais marcos históricos, desde os primeiros estudos até as

conquistas mais recentes. Ainda, são discutidos os desafios que essas terapias apresentam, na medida em que os avanços continuam a abrir novas perspectivas na oncologia moderna.

A metodologia utilizada para a elaboração deste capítulo baseia-se em uma revisão da literatura científica atual, a fim de proporcionar uma análise consolidada sobre a eficácia dos imunofármacos no tratamento do câncer.

Os principais objetivos são informar o leitor a respeito dos avanços científicos dos imunofármacos, assim como incentivar a reflexão sobre as estratégias futuras de terapias oncológicas.

MÉTODO

A metodologia utilizada para a produção desse capítulo envolve uma revisão integrativa de literatura sobre imunofármacos e imunoterapia, focada em artigos que abordam o desenvolvimento, os mecanismos de ação e as aplicações clínicas desses tratamentos no câncer.

Foram pesquisadas bases de dados científicas, como, MDPI, BCM, PubMed e Google Scholar, utilizando termos relacionados a "imunoterapia", "imunofármacos" e "inibidores de PD-1/PD-L1".

Foram selecionados artigos recentes, publicações em língua portuguesa e inglesa, bem como evidências relevantes e consolidadas para uma compreensão abrangente sobre o tema.

Foram englobados estudos originais e revisões que abordam imunoterapia aplicada ao tratamento do câncer, publicações que apresentem dados clínicos, pré-clínicos ou revisões sobre imunofármacos e inibidores de checkpoints imunológicos, além de sites institucionais complementares para compreender o assunto abordado.

Por fim, 24 artigos e sites foram escolhidos para compor a produção, com o intuito de pro-

porcionar uma percepção aprofundada a respeito do tópico de imunofármacos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conceito

Os imunofármacos são agentes terapêuticos que modulam o sistema imunológico e tratam diversas doenças, incluindo o câncer. Esses fármacos atuam na estimulação ou na supressão de componentes específicos da resposta imunológica, com o objetivo de fortalecer a capacidade do organismo em reconhecer e eliminar células tumorais.

Nos medicamentos, são incluídos anticorpos monoclonais, inibidores de pontos de controle imunológico e terapias celulares adotivas, como as células CAR-T. A imuno-terapia representa uma abordagem inovadora no tratamento do câncer, utilizando imunofármacos que interferem em vias de sinalização imunológica, como a via PD-1/PD-L1, para potencializar a resposta antitumoral do paciente (JÚNIOR *et al.*, 2023).

Atualmente, a imunoterapia se estabelece como o quarto pilar do tratamento oncológico, sendo, os demais tratamentos, o cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia.

História da imunoterapia

A imunoterapia remonta ao final do século XIX, haja vista que, conforme descrito por Esfahani *et al.* (2020), o pioneiro William Coley observou em seus estudos que as infecções bacterianas poderiam levar à regressão de tumores malignos. Em 1891, Coley injetou toxinas bacterianas em pacientes com câncer, o que marcou o início da imunoterapia moderna.

Ao longo do século XX, os avanços na compreensão do sistema imunológico permitiram o desenvolvimento de terapias mais específicas. Segundo Ling *et al.* (2022), o uso de citocinas, como interferons e interleucinas, esti-

mula a resposta imune contra células tumorais, sendo a introdução dessa molécula a representação de um marco significativo na manipulação terapêutica do sistema imunológico.

No século XX, a descoberta das células T foi fundamental para o avanço da imunoterapia, embora sua aceitação como tratamento eficaz só tenha ocorrido com o desenvolvimento dos inibidores de PD-1 e PD-L1, os quais revolucionaram o tratamento do câncer.

Assim, o prêmio Nobel de 2018 foi entregue a James P. Allison e Tasuku Honjo, pelas descobertas sobre a regulação imuno-lógica e a terapia contra o câncer, considerando o desenvolvimento da pesquisa sobre as proteínas produzidas pelos tumores e a paralisação durante o tratamento do câncer.

Dessa maneira, a evolução das combinações terapêuticas que aumentam a eficácia dos tratamentos e permitam novas frentes de ataque contra as neoplasias malignas seguem em desenvolvimento.

Tipos de fármacos e métodos de ação

Os fármacos oncológicos são classificados em quatro principais categorias, sendo que cada uma delas apresenta mecanismos de ação específicos no combate ao câncer. São classificados em: citotóxicos, imunomoduladores, inibidores de sinalização e inibidores hormonais.

Os agentes citotóxicos interferem diretamente na divisão e no crescimento celular e afetam, predominantemente, células de rápida multiplicação, como as cancerígenas. No entanto, como essa ação não é seletiva, acabam prejudicando células saudáveis de alta taxa replicativa.

As células do cabelo, da pele, do sistema imunológico e do trato gastrointestinal são os principais exemplos, o que resulta, assim, em efeitos colaterais significativos como alopecia, imunossupressão e distúrbios digestivos.

Os fármacos imunomoduladores, por outro lado, fortalecem o sistema imunológico do paciente, estimulando-o a reconhecer e combater as células tumorais. Isso é feito principalmente por meio da administração de anticorpos monoclonais que visam estruturas específicas das células cancerígenas. Esses medicamentos têm revolucionado o tratamento oncológico, uma vez que permitem uma abordagem direcionada, aumentam a eficácia e reduzem os danos colaterais.

Os inibidores de sinalização atuam bloqueando proteínas anômalas envolvidas na proliferação celular descontrolada, frequentemente associadas às vias de sinalização que promovem o crescimento tumoral. Ao inibir essas proteínas, esses fármacos impedem o desenvolvimento do câncer, sem afetar significativamente as células normais.

Por fim, os inibidores hormonais são amplamente utilizados no tratamento de câncer hormônio-dependente, como o de mama e o de próstata. Nos homens, esses fármacos reduzem a produção de testosterona, enquanto nas mulheres, inibem a produção ou bloqueiam os receptores de estrogênio e progesterona – hormônios essenciais para o crescimento de alguns tipos de tumores (OSTIOS-GARCIA *et al.*, 2024).

Os principais mecanismos de ação dos tratamentos oncológicos são fundamentais para interromper o avanço do câncer de maneira mais específica. A imunoterapia tem se destacado como uma das áreas mais promissoras nesse campo.

Dentro desse contexto, destacam-se os inibidores de *checkpoints* imunológicos, como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, e as terapias com células CAR-T. Essas abordagens objetivam potencializar a resposta imunológica do paciente para reconhecer e destruir as células tumorais

de forma mais eficiente (ESFAHANI *et al.*, 2020).

Os inibidores de PD-1, como, por exemplo, nivolumabe, pembrolizumabe, JQ1, atezo-lizumabe, avelumabe e cemiplimabe, atuam bloqueando a interação entre a proteína PD-1, presente nas células T, e seu ligante PD-L1, que é expresso por células tumorais.

Ao interromper essa ligação, esses medicamentos permitem que as células T voltem a reconhecer e destruir as células tumorais. Essas terapias se mostram eficazes em alguns tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão e linfoma (IWAI *et al.*, 2017; GORDON *et al.*, 2017).

A via PD-1/PD-L1 desempenha um papel crucial na regulação da tolerância imunológica no microambiente tumoral, pois controla a proliferação e a secreção de citocinas pelas células T. A proteína PD-1 é responsável por modular as respostas imunes, promovendo a apoptose das células T específicas de antígenos e inibindo a apoptose das células T reguladoras.

Por outro lado, o ligante PD-L1 é uma proteína transmembrana que, ao ligar-se a PD-1, inibe a proliferação de células T positivas para PD-1 e reduz a liberação de citocinas, o que resulta na indução da morte celular. Em tumores, essa interação pode atenuar a resposta imune e facilitar a progressão da doença (HAN; LIU & LI, 2020).

Dessa forma, ao bloquear a interação entre PD-1 e PD-L1, esses inibidores são capazes de reativar as células T, que desempenham um papel crucial na eliminação de células cancerígenas, promovendo uma resposta imune mais eficaz contra os tumores.

Os receptores CTLA-4 desempenham um papel crucial na inibição da ativação das células T, regulando a resposta imune. Medicamentos como o ipilimumabe, agem bloqueando o CTLA-4, o que intensifica a resposta imune contra

células tumorais. Embora essa abordagem tenha mostrado eficácia ao aumentar a destruição de células cancerígenas, ela também pode causar toxicidade significativa, o que exige uma avaliação cuidadosa dos efeitos colaterais.

O CTLA-4, antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico, modula negativamente a resposta imune adaptativa, especialmente em relação aos antígenos associados ao tumor (TAAs). O bloqueio desse ponto de verificação imunológico permite uma resposta imunológica mais robusta contra as células malignas, sugerindo que os linfócitos T específicos para TAAs precisam desse estímulo para combater eficazmente o câncer. No entanto, o risco de toxicidade elevada é uma preocupação, pois o aumento da atividade imunológica pode levar a respostas adversas (LIU & ZHENG, 2020).

Finalmente, também é importante destacar as terapias com células CAR-T, que representam um avanço significativo no tratamento de câncer hematológico. Essa técnica envolve a modificação genética das células T do próprio paciente, de forma que elas passam a expressar receptores de antígenos quiméricos (CARs), capazes de reconhecer e atacar células tumorais de maneira específica. Terapias como o tisa-genlecleucel mostram grande eficácia no tratamento de leucemias e linfomas refratários (ESFAHANI *et al.*, 2020).

A terapia CAR-T oferece um efeito antitumoral duradouro e altamente específico, pois permite que os linfócitos T reconheçam e destruam as células cancerígenas de forma independente do complexo de histocompatibilidade humano. Isso aumenta sua eficácia e especificidade, especialmente no câncer hematológico, e proporciona melhores resultados para pacientes que não respondem a outros tratamentos (LIN; CHENG; MU; ZHOU & ZHU, 2021).

Portanto, as terapias baseadas em imunoterapia, bem como as terapias CAR-T, e demais classes de medicamentos antitumorais, ainda requerem estudo e desenvolvimento para melhorar as opções de tratamento do câncer no futuro.

Aplicação clínica e tratamento do câncer: benefícios apontados em estudos clínicos

Os imunofármacos apresentam diversas aplicações clínicas, com especial destaque no tratamento oncológico. Os imunofármacos inibidores de *checkpoints* imunológicos, como os PD-1 e PD-L1, por exemplo, têm sido estudados como um tratamento superior aos convencionais para o manejo de diversas neoplasias.

A grande expressividade de PDL-1 está estreitamente relacionada com prognósticos não benéficos relacionados a tumores de naturezas diversas, como carcinoma de células renais, câncer de bexiga, câncer de esôfago, câncer de pâncreas, câncer gástrico, carcinoma hepatocelular e câncer de ovário.

O câncer de ovário é a quinta causa mais frequente de morte relacionada ao câncer em mulheres (SANTIAGO *et al.*, 2023). Quando proteínas não reconhecidas estão presentes em superfícies celulares, as células que possuem esse componente são destruídas por linfócitos TCD8+.

Nessa espécie de câncer, a ampla expressão de PDL-1 nas células tumorais impede que esses linfócitos se infiltrem nos locais com presença de tumor de forma a contê-lo. Conforme descrito no Estudo de Fase I de Morte Anti-programada de Agente Único-1 (MDX-1106), realizado nos Estados Unidos em 2006, foi apontado que o impedimento da sinalização PD-1 pode melhorar os resultados clínicos para pacientes com essas malignidades (BRAHMER *et al.*, 2010).

Os métodos tradicionais de tratamento possuem padrões que vão de encontro às características individuais da abordagem de bloqueio PD-1. As quimioterapias convencionais, por exemplo, possuem como alvo uma molécula específica nas células tumorais.

Entretanto, mesmo com a aplicação, pode ocorrer um escape delas por meio de mutações das células-alvo, o que leva a uma possível rápida regressão. Em contrapartida, o bloqueio de PD1 ascende como mais favorável pela aplicabilidade em uma vasta diversidade de cânceres, haja vista que desperta um sistema que ataca proteínas mutantes, o que resulta em uma ação mais duradoura pelo reconhecimento e combate de organismos celulares não pertencentes a natureza celular (GUBIN *et al.*, 2014).

Determinado benefício desse bloqueio, que pode atingir diversos focos tumorais, comparado a ação específica dos métodos tradicionais, ocorre devido ao fato de que a imunidade antitumoral reconhece preferencialmente antígenos derivados de tumores.

Isso foi demonstrado no estudo de Brahmer *et al.* (2010), realizado para confirmar o teor benéfico do bloqueador PD-1, o qual comparou nivolumabe, um anticorpo inibidor de imunoponto, com o medicamento quimioterápico que impede a divisão celular, docetaxel, em 272 pacientes com NSCLC (câncer de pulmão em células não pequenas) avançado de células escamosas.

A taxa de resposta foi de 20% com nivolumabe em comparação a 9% com docetaxel. A frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foi muito menor no grupo nivolumabe, 7%, do que no grupo docetaxel, 55% (IWAI *et al.*, 2017; BRAHMER *et al.*, 2015).

Portanto, o avanço nos estudos de tratamento do câncer apresenta resultados favoráveis, o

que apresenta à comunidade científica métodos mais eficazes e mais amplos para combater o câncer.

Perspectivas futuras dos imunofármacos

O uso de inibidores de *checkpoints* imunológico, especialmente PD-1, PD-L1 e CTLA-4, se destaca no tratamento oncológico por oferecer novas possibilidades em diferentes diagnósticos, dando uma abordagem terapêutica alternativa ao convencional.

A utilização desses imunofármacos apresentou eficácia significativa em certos tipos de câncer, como o de pulmão (JHO, 2024) e o melanoma (WOLCHOK *et al.*, 2017)., melhorando a qualidade de vida dos pacientes, o que resulta na necessidade de explorar tais terapias em novos contextos clínicos.

O futuro dos inibidores imunológicos aponta para uma direção promissora quando combinados a outros tipos de tratamentos, principalmente os tradicionais, como quimioterapia e radioterapia, pois superam a resistência tumoral, melhoram as taxas de resposta e agem como estratégia para aumentar a eficácia em cânceres agressivos.

Outra abordagem que amplia os efeitos é a personalização do tratamento que utiliza os imunofármacos em conjunto com o uso de biomarcadores (WANG *et al.*, 2022). Assim, permite-se uma seleção mais precisa de pacientes com resposta positiva, o que evita efeitos colaterais e exposições desnecessárias.

Diante do exposto, a utilização dos imunofármacos PD-1, PD-L1 e CTLA-4 representa um avanço no tratamento contra o câncer, proporcionando novas possibilidades promissoras (XU *et al.*, 2022).

Com isso, é necessário dar continuidade às pesquisas para expandir seu uso em diferentes diagnósticos clínicos, a fim de possibilitar que

haja novos avanços que ampliem as opções disponíveis para os pacientes.

Aplicação: achados da ESMO CONGRESS 2024

Durante o período de 13 a 17 de setembro de 2024, ocorreu um dos congressos de oncologia mais relevantes a nível mundial: o ESMO. Organizado pela European Society for Medical Oncology e sediado em Barcelona, na Espanha, o evento reuniu aproximadamente 33 mil especialistas para debater os mais recentes avanços em pesquisa, diagnóstico e terapias oncológicas.

O congresso destacou inovações significativas em imunoterapia, com enfoque nos conjugados anticorpo-droga (ADCs). Entre os avanços, o “trastuzumabe deruxtecano (T-DXd)” mostrou resultados promissores no controle de metástases cerebrais em pacientes com câncer de mama HER2 positivo, um desafio persistente na oncologia. No estudo DESTINY-Breast12, 61,6% das pacientes permaneceram livres de progressão após 12 meses, representando um grande avanço para o tratamento de metástases no sistema nervoso central (HARBECK *et al.*, 2024).

Outro ADC promissor, o “patritumabe deruxtecano”, foi apresentado como uma alternativa terapêutica para câncer de mama avançado HR+/HER2-, ampliando as opções de tratamento para pacientes com poucas alternativas (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

No campo dos tumores de bexiga, o estudo NIAGARA mostrou que a combinação de “durvalumabe”, uma imunoterapia, juntamente com quimioterapia, reduziu em 25% o risco de morte em comparação à quimioterapia isolada, oferecendo novas esperanças para pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo (POWLES *et al.*, 2021).

Na área de tumores renais, o estudo LITESPERK-005 introduziu o “belzutifan”,

que se mostrou mais eficaz do que o everolimus em controlar o crescimento do câncer ao impedir a formação de novos vasos sanguíneos (ALBIGES *et al.*, 2023).

Já o estudo SUNNIFORECAST explorou a combinação de “ipilimumabe e nivolumabe”, duas imunoterapias, que mostraram benefícios em pacientes com carcinoma de células renais não claras, aumentando o tempo de vida em comparação aos tratamentos tradicionais (REXER; STEINER & BERGMANN, 2017).

Esses estudos destacam a consolidação da imunoterapia como uma abordagem central no tratamento de diferentes tipos de câncer, trazendo novas esperanças e melhor qualidade de vida para pacientes em estágios avançados da doença.

CONCLUSÃO

Os imunofármacos têm revolucionado o tratamento do câncer e de outras doenças hematológicas ao explorar a capacidade do sistema imunológico de identificar e destruir células malignas.

Desde os primeiros estudos de William Coley até os avanços contemporâneos em inibidores de checkpoints imunológicos, como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, a imunoterapia tem se consolidado como um dos pilares da oncologia moderna.

A introdução de terapias celulares CAR-T e combinações terapêuticas que visam aumentar a eficácia e superar a resistência tumoral reforça o potencial futuro desses tratamentos.

Além disso, conforme descrito por Iwai *et al.* (2017), estratégias combinadas que unem imunofármacos com outras modalidades terapêuticas estão sendo exploradas para aumentar a eficácia do tratamento e superar a resistência tumoral, abrindo novas perspectivas no manejo de neoplasias complexas.

O impacto desses avanços já é evidente em diversos tipos de câncer, como melanoma, câncer de pulmão e linfomas, proporcionando melhor qualidade de vida e maior sobrevida aos pacientes.

No entanto, apesar dos resultados promissores, desafios permanecem, como a toxicidade associada a certos tratamentos e a resposta heterogênea dos pacientes.

Portanto, é essencial que mais pesquisas sejam conduzidas para otimizar o uso dessas

terapias, aprimorando sua eficácia e mitigando seus efeitos adversos.

O futuro dos imunofármacos aponta para a personalização do tratamento, com o uso de biomarcadores para selecionar pacientes que mais se beneficiarão das terapias, além da integração de novas estratégias combinadas com terapias tradicionais. Esse campo continua a expandir suas fronteiras, prometendo avanços ainda mais significativos no combate ao câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBIGES, L. *et al.* Belzutifan versus everolimus em participantes com carcinoma renal de células claras avançado previamente tratado: Estudo de fase III randomizado, aberto, LITESPARK-005. *Annals of Oncology*, v. 34, supl., 2023.

BRAHMER, J. R. *et al.* Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, p. 3167-3175, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.

BRAHMER, J. *et al.* Nivolumabe versus Docetaxel no câncer de pulmão avançado de células escamosas não pequenas. *New England Journal of Medicine*, v. 373, p. 123-135, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.

GUBIN, M. M. *et al.* A imunoterapia contra o câncer de bloqueio de checkpoint tem como alvo antígenos mutantes específicos do tumor. *Nature*, v. 515, p. 577-581, 2014.

BRAY, F. *et al.* Estatísticas globais de câncer 2022: estimativas do GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 países. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Publicado online em 4 de abril de 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.3322/caac.21834>>.

ESFAHANI, K. *et al.* A Review of Cancer Immunotherapy: From the Past, to the Present, to the Future. *Current Oncology*, v. 27, p. 87-97, 2020. DOI: 10.3747/co.27.5223.

GORDON, S. R. *et al.* PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*, v. 545, n. 7655, p. 495-499, 2017.

HAN, Y.; LIU, D.; LI, L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American Journal of Cancer Research*, v. 10, n. 3, p. 727-742, 2020. PMID: 32266087; PMCID: PMC7136921.

HARBECK, N. *et al.* Trastuzumab deruxtecan em câncer de mama avançado HER2-positivo com ou sem metástases cerebrais: um ensaio de fase 3b/4. *Nature Medicine*, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-03261-7.

IWAI, Y. *et al.* Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *Journal of Biomedical Science*, v. 24, n. 26, 2017. DOI: 10.1186/s12929-017-0329-9.

JHO. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: a review. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2024. Disponível em: <<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-024-01581-2>>. Acesso em: 28 set. 2024.

JÚNIOR, J. P. *et al.* Atualização sobre o uso da imunoterapia no tratamento do câncer. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 3, p. 12101-12114, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-290.

LIN, H.; CHENG, J.; MU, W.; ZHOU, J.; ZHU, L. Advances in Universal CAR-T Cell Therapy. *Frontiers in Immunology*, v. 12, art. 744823, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744823.

LING, S. P. *et al.* Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cancers*, v. 14, art. 5205, 2022. DOI: 10.3390/cancers14215205.

LIU, Y.; ZHENG, P. Preserving the CTLA-4 Checkpoint for Safer and More Effective Cancer Immunotherapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 41, n. 1, p. 4-12, 2020. DOI: 10.1016/j.tips.2019.11.003.

OLIVEIRA, M. *et al.* Patritumab deruxtecan in untreated hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: final results from part A of the window-of-opportunity SOLTI TOT-HER3 pre-operative study. *Annals of Oncology*, v. 34, n. 8, p. 670-680, 2023. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.004.

OSTIOS-GARCIA, L. *et al.* Classificação de medicamentos anticâncer: uma atualização com medicamentos aprovados pela FDA e EMA. *Metástase de Câncer Reviews*, 2024. DOI: 10/s-024--101-5.

POWLES, T. *et al.* Um estudo global, multicêntrico, aberto, randomizado, de fase III, sobre eficácia e segurança de durvalumabe em combinação com gemcitabina mais cisplatina para tratamento neoadjuvante seguido de durvalumabe

sozinho para tratamento adjuvante em câncer de bexiga músculo-invasivo (NIAGARA). *Journal of Clinical Oncology*, 2021; 39(Suppl 6). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS505.

REXER, H.; STEINER, T.; BERGMANN, L. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib-Monotherapie – SUNNIFORECAST – AN 41/16 der AUO: Randomisierte offene Phase-II-Studie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem und fortgeschrittenem (nicht-resektabel oder metastatisch) nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom. *Urologe A*, v. 56, n. 6, p. 802-803, 2017. DOI: 10.1007/s00120-017-0397-1.

SANTIAGO, A. E. *et al.* Systemic Inflammatory Patterns in Ovarian Cancer Patients: Analysis of Cytokines, Chemokines, and Microparticles. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics*, v. 45, n. 12, p. e780-e789, 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1772590.

WANG, C.; WANG, H. N.; WANG, L. Biomarkers for predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Journal of Cancer*, v. 13, n. 2, p. 481-495, 2022. DOI: 10.7150/jca.65012.

WOLCHOK, J. D. *et al.* Nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 14, p. 1345-1356, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709684>>. Acesso em: 28 set. 2024.

XU, L.; YAN, X.; DING, W. Meta-Analysis of Efficacy From CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Frontiers in Oncology*, v. 12, art. 876098, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.876098.