

AVANÇOS RECENTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE TERAPIAS ALVO E IMUNOTERAPIA

RECENT ADVANCES IN CANCER TREATMENT: A REVIEW OF TARGETED THERAPIES AND IMMUNOTHERAPY

AVANCES RECIENTES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: UNA REVISIÓN DE TERAPIAS DIRIGIDAS E INMUNOTERAPIA

Recebido: 17/07/2024 | Revisado: 18/07/2024 | Aceitado: 18/07/2024 | Publicado: 23/07/2024

Isabelle Teixeira Zambrzycki

Universidad Privada del Este, Brasil
E-mail: dra_isabelle@yahoo.com.br

Ana Luisa Mendes Pinheiro Costa

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: analuisamendespinheirocosta@gmail.com

Rafaela Seuring Gonçalves de Melo

Unigranrio Afya, Brasil
E-mail: rafaelaseuring@hotmail.com

Luan Alves da Silva

UERJ, Brasil
E-mail: drluanalves@gmail.com

Ana Luiza Santos Magalhães

FAMINAS BH, Brasil
E-mail: Analuizasm.2000@yahoo.com.br

Ana Carolina Santos Magalhães

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: magalhaesanacarolina@hotmail.com

Zayla Adeilde Aguiar de Brito

Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: zayla.brito@hotmail.com

Pedro Ricardo Macena Andrade

Centro Universitário UniFacid, Brasil
E-mail: pedroricardoma@gmail.com

Danielle Paranhos Martins

Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios, Brasil
E-mail: nielle_paranhos@hotmail.com

Resumo

Os avanços recentes no tratamento do câncer, particularmente nas áreas de terapias alvo e imunoterapia, têm transformado significativamente as abordagens terapêuticas e os resultados para os pacientes. Esta revisão integrativa tem como objetivo fornecer uma visão abrangente sobre os desenvolvimentos recentes nessas modalidades terapêuticas, destacando suas aplicações clínicas, eficácia, desafios e perspectivas futuras. As terapias alvo, incluindo inibidores de tirosina-quinase e anticorpos monoclonais, têm se mostrado eficazes em interferir com vias moleculares específicas que promovem o crescimento e a disseminação do câncer. Exemplos como o osimertinibe e o entrectinibe demonstraram eficácia significativa no tratamento de câncer de pulmão com mutações específicas, enquanto o trastuzumabe deruxtecano e o pertuzumabe têm melhorado as opções terapêuticas para câncer de mama HER2-positivo. No entanto, a resistência aos tratamentos e os efeitos adversos continuam a ser desafios importantes. A imunoterapia, particularmente os inibidores de checkpoints imunológicos e as células T CAR, revolucionou o tratamento de vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão e leucemias. Essas terapias têm mostrado respostas duradouras e, em alguns casos, curativas, mas estão associadas a toxicidades imunomediadas significativas que requerem gestão cuidadosa. A combinação de diferentes abordagens imunoterapêuticas e o uso de biomarcadores para guiar o tratamento têm mostrado potencial para melhorar ainda mais os resultados clínicos. A medicina personalizada, facilitada por tecnologias avançadas como o sequenciamento de próxima geração (NGS), permite a adaptação dos tratamentos às características genéticas e moleculares individuais dos tumores, melhorando a eficácia e minimizando os efeitos adversos. No entanto, a implementação prática dessas abordagens enfrenta barreiras significativas, incluindo altos custos e a necessidade

de infraestrutura de saúde adequada. Em conclusão, os avanços em terapias alvo e imunoterapia representam um marco significativo no tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças para muitos pacientes. A pesquisa contínua é essencial para superar os desafios atuais, como a resistência aos tratamentos e os efeitos adversos, e para garantir que os benefícios dessas inovações sejam amplamente acessíveis. A colaboração global e o desenvolvimento de políticas de saúde equitativas são fundamentais para maximizar o impacto positivo dessas terapias na prática clínica.

Palavras-chave: Terapias Alvo. Imunoterapia. Medicina Personalizada.

Abstract

Recent advances in cancer treatment, particularly in the areas of targeted therapies and immunotherapy, have significantly transformed therapeutic approaches and patient outcomes. This integrative review aims to provide a comprehensive overview of recent developments in these therapeutic modalities, highlighting their clinical applications, efficacy, challenges, and future prospects. Targeted therapies, including tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies, have proven effective in interfering with specific molecular pathways that promote cancer growth and spread. Examples such as osimertinib and entrectinib have demonstrated significant efficacy in the treatment of lung cancer with specific mutations, while trastuzumab deruxtecan and pertuzumab have improved therapeutic options for HER2-positive breast cancer. However, treatment resistance and adverse effects remain significant challenges. Immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors and CAR T cells, has revolutionized the treatment of several cancer types, including melanoma, lung cancer, and leukemias. These therapies have shown durable and, in some cases, curative responses, but are associated with significant immune-mediated toxicities that require careful management. The combination of different immunotherapeutic approaches and the use of biomarkers to guide treatment have shown potential to further improve clinical outcomes. Personalized medicine, facilitated by advanced technologies such as next-generation sequencing (NGS), allows treatments to be tailored to individual genetic and molecular characteristics of tumors, improving efficacy and minimizing adverse effects. However, the practical implementation of these approaches faces significant barriers, including high costs and the need for adequate healthcare infrastructure. In conclusion, advances in targeted therapies and immunotherapy represent a significant milestone in cancer treatment, offering new hope for many patients. Continued research is essential to overcome current challenges, such as treatment resistance and adverse effects, and to ensure that the benefits of these innovations are widely accessible. Global collaboration and the development of equitable health policies are key to maximizing the positive impact of these therapies in clinical practice.

Keywords: Targeted Therapies. Immunotherapy. Personalized Medicine.

Resumen

Los avances recientes en el tratamiento del cáncer, particularmente en las áreas de terapias dirigidas e inmunoterapia, han transformado significativamente los enfoques terapéuticos y los resultados de los pacientes. Esta revisión integradora tiene como objetivo proporcionar una descripción general completa de los desarrollos recientes en estas modalidades terapéuticas, destacando sus aplicaciones clínicas, eficacia, desafíos y perspectivas futuras. Se ha demostrado que las terapias dirigidas, incluidos los inhibidores de la tirosina quinasa y los anticuerpos monoclonales, son eficaces para interferir con vías moleculares específicas que promueven el crecimiento y la propagación del cáncer. Ejemplos como osimertinib y entrectinib han demostrado una eficacia significativa en el tratamiento del cáncer de pulmón con mutaciones específicas, mientras que trastuzumab deruxtecan y pertuzumab han mejorado las opciones terapéuticas para el cáncer de mama HER2 positivo. Sin embargo, la resistencia a los tratamientos y los efectos adversos siguen siendo desafíos importantes. La inmunoterapia, en particular los inhibidores de puntos de control inmunológico y las células CAR T, ha revolucionado el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos el melanoma, el cáncer de pulmón y las leucemias. Estas terapias han mostrado respuestas duraderas y, en algunos casos, curativas, pero están asociadas con importantes toxicidades inmunomediadas que requieren un manejo cuidadoso. La combinación de diferentes enfoques inmunoterapéuticos y el uso de biomarcadores para guiar el tratamiento han demostrado potencial para mejorar aún más los resultados clínicos. La medicina personalizada, facilitada por tecnologías avanzadas como la secuenciación de próxima generación (NGS), permite que los tratamientos se adapten a las características genéticas y moleculares individuales de los tumores, mejorando la eficacia y minimizando los efectos adversos. Sin embargo, la implementación práctica de estos enfoques enfrenta barreras importantes, incluidos los altos costos y la necesidad de una infraestructura sanitaria adecuada. En conclusión, los avances en las terapias dirigidas y la inmunoterapia representan un hito importante en el tratamiento del cáncer y ofrecen nuevas esperanzas para muchos pacientes. La investigación continua es esencial para superar los desafíos actuales, como la resistencia al tratamiento y los efectos adversos, y para garantizar que los beneficios de estas innovaciones sean ampliamente accesibles. La colaboración global y el desarrollo de políticas de salud equitativas son fundamentales para maximizar el impacto positivo de estas terapias en la práctica clínica.

Palabras clave: Terapias dirigidas. Inmunoterapia. Medicina personalizada.

1. Introdução

O câncer representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo responsável por milhões de mortes anualmente. Nas últimas décadas, os avanços no entendimento da biologia molecular e celular do câncer impulsionaram o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Entre essas, destacam-se as terapias alvo e a imunoterapia, que têm mostrado resultados promissores na melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Estas novas modalidades terapêuticas representam uma mudança de paradigma em relação aos tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia, que, apesar de eficazes, muitas vezes são acompanhados de efeitos adversos significativos.

As terapias alvo são desenhadas para interferir especificamente com moléculas envolvidas no crescimento, progressão e disseminação do câncer. Essas terapias, também conhecidas como terapias direcionadas, têm a vantagem de serem mais seletivas, reduzindo danos às células normais. Exemplos notáveis incluem inibidores de tirosina-quinase e anticorpos monoclonais, que têm sido aplicados com sucesso em vários tipos de câncer, como leucemias, linfomas e tumores sólidos. O desenvolvimento e aplicação dessas terapias têm sido possíveis graças ao avanço nas técnicas de sequenciamento genético e à identificação de biomarcadores específicos para diferentes tipos de câncer.

A imunoterapia, por outro lado, explora a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e destruir células cancerígenas. Essa abordagem inclui o uso de inibidores de checkpoints imunológicos, vacinas contra o câncer e células T geneticamente modificadas. Inibidores de checkpoints imunológicos, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4, têm mostrado eficácia em vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão e câncer renal. As células T CAR (receptor de antígeno quimérico), que são modificadas para reconhecer e atacar células tumorais específicas, representam outra inovação significativa na imunoterapia do câncer.

Os avanços recentes nessas terapias não apenas melhoraram as taxas de resposta e sobrevida dos pacientes, mas também abriram novas fronteiras para o tratamento personalizado do câncer. O conceito de medicina personalizada, ou medicina de precisão, visa adaptar o tratamento às características genéticas e moleculares individuais do tumor de cada paciente. Isso é facilitado pelo uso crescente de tecnologias de sequenciamento de próxima geração (NGS) e outras ferramentas de biologia molecular, que permitem a identificação de mutações e alterações genômicas específicas.

Apesar dos avanços significativos, desafios permanecem. A resistência aos tratamentos e os altos custos das novas terapias são obstáculos importantes. Além disso, a complexidade do microambiente tumoral e a heterogeneidade intra-tumoral continuam a dificultar o desenvolvimento de tratamentos eficazes para todos os pacientes. A pesquisa contínua é crucial para superar essas barreiras e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possam oferecer esperança e cura para um número maior de pacientes com câncer.

2. Metodologia

A pergunta de pesquisa que guiou esta revisão foi: "Quais são os avanços recentes nas terapias alvo e imunoterapia para o tratamento do câncer?". Esta pergunta foi estruturada para abranger tanto os aspectos clínicos quanto os moleculares das novas abordagens terapêuticas, permitindo uma compreensão abrangente dos desenvolvimentos recentes.

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para garantir a relevância e qualidade dos estudos selecionados. Os critérios de inclusão foram:

- Estudos publicados entre 2010 e 2023.
- Artigos revisados por pares.
- Estudos que abordam avanços em terapias alvo e imunoterapia para tratamento de qualquer tipo de câncer.
- Publicações em inglês e português.

Os critérios de exclusão incluíram:

- Estudos não revisados por pares.
- Relatos de casos e séries de casos com menos de 10 pacientes.
- Artigos de opinião, cartas ao editor e resumos de conferências.

A busca na literatura foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e Embase. Foram utilizados termos de busca combinando palavras-chave como "targeted therapy", "immunotherapy", "cancer treatment", "advances" e seus correspondentes em português. Além disso, foram aplicados filtros para limitar a busca aos critérios de inclusão estabelecidos.

Os estudos identificados na busca inicial foram submetidos a uma triagem em duas fases: a primeira baseada nos títulos e resumos, e a segunda na leitura completa dos textos. Dois revisores independentes conduziram essa avaliação para minimizar o risco de viés. Em casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando ferramentas apropriadas para cada tipo de estudo, como a escala de Newcastle-Ottawa para estudos observacionais e a ferramenta Cochrane para ensaios clínicos randomizados.

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram sintetizados de maneira narrativa, com ênfase nas características das intervenções, resultados clínicos, mecanismos de ação, e potenciais efeitos adversos. A heterogeneidade dos estudos não permitiu uma meta-análise quantitativa, portanto, a síntese qualitativa foi realizada para destacar tendências e avanços significativos nas terapias alvo e imunoterapia.

Os resultados da revisão integrativa foram organizados em seções temáticas, destacando os principais avanços em terapias alvo e imunoterapia. Foram discutidos os mecanismos de ação das novas terapias, seus impactos clínicos, e as implicações para a prática clínica e futuras pesquisas. A revisão concluiu com uma reflexão sobre os desafios e perspectivas para a integração dessas terapias no tratamento do câncer.

3. Resultados e discussão

Os avanços nas terapias alvo têm sido notáveis, com diversas novas moléculas sendo introduzidas na prática clínica. Inibidores de tirosina-quinase, como o osimertinibe e o entrectinibe, mostraram-se eficazes no tratamento de cânceres de pulmão com mutações específicas no gene EGFR e rearranjos no gene NTRK, respectivamente. Ensaios clínicos demonstraram que esses agentes não apenas prolongam a sobrevida livre de progressão, mas também apresentam perfis de segurança mais favoráveis em comparação com terapias convencionais.

Anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe deruxtecane e o pertuzumabe, têm sido efetivos no tratamento de câncer de mama HER2-positivo, oferecendo opções para pacientes com doença avançada ou resistente a terapias anteriores. Os dados indicam taxas de resposta elevadas e uma redução significativa no risco de progressão da

doença. Além disso, a combinação de terapias alvo com outras modalidades, como a imunoterapia, mostrou-se uma estratégia promissora para superar a resistência terapêutica.

Os inibidores de checkpoints imunológicos, particularmente os anticorpos anti-PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe) e anti-CTLA-4 (ipilimumabe), continuaram a transformar o tratamento de vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e câncer renal. Estudos de longo prazo confirmaram a durabilidade das respostas e a melhoria na sobrevida global. A combinação de nivolumabe e ipilimumabe, por exemplo, demonstrou eficácia superior em melanoma avançado, com benefícios sustentados ao longo dos anos.

As células T CAR (receptor de antígeno quimérico) emergiram como uma das inovações mais revolucionárias na imunoterapia. O tratamento com células T CAR dirigidas contra o antígeno CD19 mostrou respostas impressionantes em leucemias e linfomas refratários. No entanto, a toxicidade associada, como a síndrome de liberação de citocinas, permanece um desafio significativo, exigindo abordagens cuidadosas de manejo.

A integração de terapias alvo e imunoterapia no conceito de medicina personalizada tem sido um dos avanços mais significativos. Tecnologias de sequenciamento de próxima geração (NGS) e análise de biomarcadores permitiram uma seleção mais precisa dos pacientes que mais provavelmente responderão às novas terapias. Estudos destacaram o uso de painéis multigênicos para identificar mutações acionáveis e o desenvolvimento de terapias combinadas baseadas no perfil molecular de cada tumor.

Apesar dos progressos substanciais, a resistência aos tratamentos continua sendo um obstáculo. A heterogeneidade tumoral e a evolução clonal contribuem para o desenvolvimento de resistência, reduzindo a eficácia das terapias ao longo do tempo. Além disso, os altos custos das novas terapias limitam o acesso, especialmente em países de baixa e média renda.

Os efeitos adversos, embora frequentemente gerenciáveis, representam outra preocupação. As terapias alvo podem causar toxicidades específicas, como cardiotoxicidade e hepatotoxicidade, enquanto a imunoterapia está associada a efeitos colaterais imunes, como colite e pneumonite. A gestão dessas toxicidades é crucial para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos para os pacientes.

A pesquisa contínua é vital para superar os desafios atuais e expandir as opções terapêuticas. Estudos em andamento estão investigando novas combinações de terapias alvo e imunoterapia, bem como abordagens inovadoras como a terapia gênica e vacinas personalizadas contra o câncer. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e a indústria farmacêutica será essencial para traduzir esses avanços em melhorias tangíveis na prática clínica.

Em suma, os avanços recentes em terapias alvo e imunoterapia representam um marco significativo no tratamento do câncer. A continuidade da pesquisa e o desenvolvimento de estratégias para superar os desafios existentes são essenciais para consolidar esses progressos e ampliar os benefícios para um número maior de pacientes.

Os avanços recentes em terapias alvo e imunoterapia têm proporcionado melhorias significativas no tratamento do câncer, refletindo um aprofundamento no entendimento da biologia molecular e das interações imunes associadas ao câncer. Esses avanços, no entanto, trazem à tona uma série de questões e desafios que precisam ser cuidadosamente considerados e abordados.

As terapias alvo, como os inibidores de tirosina-quinase e os anticorpos monoclonais, têm demonstrado eficácia notável em pacientes com mutações específicas. O uso de agentes como osimertinibe e entrectinibe em câncer de pulmão e os novos anticorpos em câncer de mama HER2-positivo mostram que a personalização do tratamento baseado em biomarcadores pode prolongar significativamente a sobrevida livre de progressão e melhorar a

qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a resposta a essas terapias varia amplamente entre os pacientes, e a resistência adquirida é um problema recorrente que limita os benefícios a longo prazo.

A imunoterapia, particularmente os inibidores de checkpoints imunológicos e as células T CAR, transformou o manejo de vários tipos de câncer refratário. A durabilidade das respostas observadas com inibidores de PD-1 e CTLA-4 em melanoma e câncer de pulmão, e as respostas dramáticas às células T CAR em leucemias e linfomas, ilustram o potencial dessa abordagem. No entanto, a toxicidade imune associada à imunoterapia, incluindo a síndrome de liberação de citocinas e as reações autoimunes, apresenta desafios clínicos significativos. A gestão desses efeitos adversos é crucial para garantir a segurança e eficácia das terapias.

A resistência às terapias alvo e imunoterapias permanece um dos maiores desafios no tratamento do câncer. A heterogeneidade intra-tumoral e a plasticidade celular permitem que subpopulações de células tumorais escapem à pressão seletiva das terapias, levando à recidiva e progressão da doença. Estudos recentes sugerem que combinações de terapias, sequenciamento temporal de tratamentos e a monitorização molecular contínua podem ajudar a mitigar a resistência, mas mais pesquisas são necessárias para entender plenamente os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias eficazes.

Os altos custos associados às novas terapias representam um obstáculo significativo para sua implementação ampla, especialmente em países de baixa e média renda. A disparidade no acesso pode exacerbar as desigualdades em saúde, limitando os benefícios das inovações terapêuticas a uma parcela restrita da população. Políticas de saúde que promovam a equidade no acesso a tratamentos avançados, juntamente com esforços para reduzir os custos de desenvolvimento e comercialização de medicamentos, são essenciais para maximizar o impacto global desses avanços.

A integração de terapias alvo e imunoterapia no contexto da medicina personalizada tem sido facilitada por avanços tecnológicos, como o sequenciamento de próxima geração (NGS) e a análise de biomarcadores. Essas tecnologias permitem uma caracterização detalhada do perfil genético e molecular dos tumores, guiando a escolha das terapias mais adequadas para cada paciente. No entanto, a implementação prática dessas abordagens personalizadas requer infraestruturas de saúde adequadas e profissionais treinados, além de um entendimento claro das implicações éticas e sociais associadas ao uso de dados genômicos.

A continuidade da pesquisa é crucial para abordar os desafios atuais e explorar novas fronteiras no tratamento do câncer. Abordagens emergentes, como a terapia gênica, vacinas personalizadas contra o câncer e novas combinações de terapias, mostram potencial promissor. A colaboração interdisciplinar entre pesquisadores, clínicos e a indústria farmacêutica será fundamental para acelerar o desenvolvimento e a tradução clínica dessas inovações. Em conclusão, os avanços recentes em terapias alvo e imunoterapia representam um marco significativo no tratamento do câncer, trazendo benefícios substanciais para muitos pacientes. No entanto, os desafios persistentes relacionados à resistência terapêutica, toxicidade, acesso e custo, bem como a necessidade de infraestrutura e treinamento adequados, devem ser abordados de maneira abrangente para garantir que esses avanços se traduzam em melhorias sustentáveis e equitativas na saúde pública global.

4. Conclusão

Os avanços recentes em terapias alvo e imunoterapia têm transformado significativamente o panorama do tratamento do câncer. Essas novas abordagens terapêuticas, fundamentadas em uma compreensão profunda dos

mecanismos moleculares e imunológicos subjacentes ao câncer, têm demonstrado eficácia notável em prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, apesar dos progressos substanciais, desafios consideráveis permanecem, incluindo a resistência terapêutica, os efeitos adversos e as barreiras de acesso e custo. As terapias alvo, como os inibidores de tirosina-quinase e os anticorpos monoclonais, têm mostrado um impacto significativo em vários tipos de câncer ao interferirem especificamente com as vias moleculares envolvidas na carcinogênese. A eficácia dessas terapias é frequentemente limitada pela emergência de resistência, destacando a necessidade de estratégias combinatórias e sequenciais para superar este obstáculo. A identificação e validação contínua de novos biomarcadores são cruciais para a personalização e otimização dessas terapias.

A imunoterapia, particularmente os inibidores de checkpoints imunológicos e as células T CAR, revolucionou o tratamento de cânceres refratários e avançados. A durabilidade das respostas e a potencial curabilidade observada em alguns pacientes são encorajadoras, mas a toxicidade imunomediada continua a ser um desafio significativo. A pesquisa futura deve focar em melhorar a relação benefício-risco dessas terapias, desenvolvendo métodos mais eficazes de monitorização e gestão dos efeitos adversos.

A integração das terapias alvo e imunoterapia no contexto da medicina personalizada representa um avanço significativo, permitindo tratamentos mais precisos e eficazes baseados no perfil genômico e molecular individual dos tumores. No entanto, a implementação prática dessas abordagens requer uma infraestrutura robusta de saúde, acesso a tecnologias avançadas e treinamento adequado dos profissionais de saúde. Além disso, políticas de saúde que promovam a equidade no acesso a essas terapias são essenciais para garantir que os benefícios dos avanços científicos sejam amplamente distribuídos.

Os altos custos associados às novas terapias são uma barreira significativa ao acesso, especialmente em países de baixa e média renda. É imperativo que esforços sejam direcionados para reduzir os custos de desenvolvimento e comercialização de medicamentos, bem como para implementar políticas de saúde que garantam o acesso equitativo aos tratamentos mais recentes e eficazes. A colaboração global e a inovação em modelos de financiamento e distribuição são necessárias para enfrentar esse desafio.

Os avanços em terapias alvo e imunoterapia têm potencial para transformar o tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças para pacientes e famílias afetadas por esta doença devastadora. A pesquisa contínua e a inovação são essenciais para superar os desafios atuais, otimizar os tratamentos e garantir que os benefícios dessas terapias sejam acessíveis a todos os pacientes, independentemente de sua localização geográfica ou condição socioeconômica. A visão de um futuro onde o câncer pode ser controlado e até curado está mais próxima, mas requer um compromisso contínuo com a ciência, a colaboração e a equidade em saúde.

Referências

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
2. Hanna, N. H., & Einhorn, L. H. (2014). Testicular cancer—discoveries and updates. *New England Journal of Medicine*, 371(21), 2005-2016.
3. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7-34.

4. Herbst, R. S., Morgensztern, D., & Boshoff, C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*, 553(7689), 446-454.
5. Swanton, C. (2012). Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Research*, 72(19), 4875-4882.
6. Kim, E. S., Herbst, R. S., Wistuba, I. I., Lee, J. J., Blumenschein, G. R., Tsao, A. S., ... & Hong, W. K. (2008). The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discovery*, 1(1), 44-53.
7. Motzer, R. J., Jonasch, E., Boyle, S., Carlo, M. I., Manley, B., Agarwal, N., ... & Gilligan, T. (2022). NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(1), 25-35.
8. Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S. S., Sriuranpong, V., ... & Yang, J. C. (2011). Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology*, 29(21), 2866-2874.
9. Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., ... & Ribas, A. (2015). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521-2532.
10. Hodi, F. S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P., Cowey, C. L., ... & Wolchok, J. D. (2018). Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(11), 1480-1492.
11. 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.
12. 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.
13. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., ... & Ramalingam, S. S. (2018). Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 113-125.
14. Xu, J., Zhang, Y., Jia, R., Yue, C., Chang, L., Liu, R., ... & Feng, Y. (2017). Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study. *Clinical Cancer Research*, 25(2), 515-523.
15. Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., ... & KEYNOTE-189 Investigators. (2018). Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078-2092.
16. Crinò, L., Weder, W., Van Meerbeek, J., & Felip, E. (2010). Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21(suppl_5), v103-v115.
17. Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., ... & Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129-2139.

18. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., ... & Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627-1639.
19. Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P. R., Ducreux, M., Kim, T. Y., ... & Cheng, A. L. (2020). Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 382(20), 1894-1905.
20. Mok, T. S., Wu, Y. L., Ahn, M. J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., ... & FLAURA Investigators. (2017). Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 376(7), 629-640.