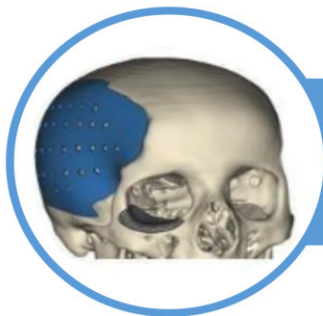




Desenvolvimento e eficácia das vacinas anti-pd-1 na imunoterapia do câncer de pulmão

Vinícius Rodrigues Albuquerque¹, Alice Andrade Almeida ¹, Lara Vasconcelos de Melo Amorim¹, Liz Ferrari Cedrim¹, Flávia Maria Tenório Cavalcante Dias¹, Jean Marcos da Silva¹, Felice Caxico de Abreu Galdino¹, Ruan Lucas Gomes Cavalcante¹, Adryan Emanuel Cavalcante Lessa¹, Karina Araújo de Melo Tenorio de Souza¹, Rita Karoline Nascimento Chaves¹, Antônio Gomes de Andrade Neto¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p2800-2815>

Artigo recebido em 06 de Novembro e publicado em 26 de Dezembro

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Este estudo aborda o desenvolvimento e a eficácia das vacinas anti-PD-1 na imunoterapia do câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC), com foco nas combinações dessas vacinas com quimioterapia e inibidores de pontos de verificação. A pesquisa revela que a combinação de vacinas personalizadas com anti-PD-1 pode gerar respostas imunológicas eficazes, inclusive em pacientes com resistência ao bloqueio de PD-1, promovendo regressão tumoral. Ensaios clínicos e modelos experimentais destacam a indução de respostas imunes significativas, com a ativação de células T CD4+ e CD8+ específicas para neoantígenos, além de epítomos de mutações tumorais, como KRAS. No entanto, a eficácia dessas terapias é influenciada por variáveis como o perfil genético do tumor e o microambiente tumoral, o que pode limitar a universalidade do tratamento. As limitações dos estudos incluem a heterogeneidade das amostras de pacientes, a escassez de ensaios clínicos randomizados e a falta de biomarcadores preditivos de resposta terapêutica. Além disso, a resistência a tratamentos convencionais em alguns pacientes e a necessidade de dados longitudinais mais robustos para avaliar os efeitos a longo prazo das vacinas anti-PD-1 são desafios importantes. O avanço da imunoterapia no tratamento do NSCLC depende da continuidade das pesquisas, com a exploração de novas combinações terapêuticas, a identificação de biomarcadores e a personalização dos tratamentos, com o objetivo de aumentar a taxa de sucesso e reduzir efeitos adversos. Estes avanços podem transformar a abordagem terapêutica para o NSCLC, oferecendo novas opções para os pacientes com melhores resultados clínicos e mais opções de tratamento eficaz.

Palavras-chave: Câncer de pulmão, PD-1, Vacinas.

Development and efficacy of anti-pd-1 vaccines in lung cancer immunotherapy

ABSTRACT

This study addresses the development and efficacy of anti-PD-1 vaccines in non-small cell lung cancer (NSCLC) immunotherapy, with a focus on combinations of these vaccines with chemotherapy and checkpoint inhibitors. The research reveals that the combination of personalized vaccines with anti-PD-1 can generate effective immune responses, including in patients with resistance to PD-1 blockade, promoting tumor regression. Clinical trials and experimental models highlight the induction of significant immune responses, with the activation of CD4+ and CD8+ T cells specific for neoantigens, as well as epitopes of tumor mutations, such as KRAS. However, the efficacy of these therapies is influenced by variables such as the genetic profile of the tumor and the tumor microenvironment, which may limit the universality of treatment. Limitations of the studies include the heterogeneity of patient samples, the scarcity of randomized controlled trials, and the lack of predictive biomarkers of therapeutic response. In addition, resistance to conventional treatments in some patients and the need for more robust longitudinal data to assess the long-term effects of anti-PD-1 vaccines are important challenges. The advancement of immunotherapy in the treatment of NSCLC depends on the continuity of research, with the exploration of new therapeutic combinations, the identification of biomarkers and the personalization of treatments, with the aim of increasing the success rate and reducing adverse effects. These advances could transform the therapeutic approach to NSCLC, offering new options for patients with better clinical outcomes and more options for effective treatment.

Keywords: Lung cancer, PD-1, Vaccines.

Autor correspondente: Vinícius Rodrigues Albuquerque viniciusralbu@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão continua sendo uma das principais causas de morte por câncer em todo o mundo. Estima-se que, em 2023, cerca de 2,2 milhões de novos casos sejam diagnosticados, com aproximadamente 1,8 milhão de mortes associadas à doença, sendo a forma não-pequenas células (NSCLC) a mais prevalente, representando aproximadamente 85% dos casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). O tratamento de NSCLC tem evoluído nas últimas décadas, com destaque para as terapias imunológicas que têm mostrado um grande potencial no tratamento de diversos tipos de câncer. Dentre as abordagens terapêuticas emergentes, as vacinas anti-PD-1 têm sido alvo de intensas pesquisas devido à sua capacidade de restaurar a função das células T e combater a progressão tumoral.

As vacinas contra PD-1, um ponto de verificação imunológico crucial, têm sido estudadas principalmente em combinação com outras terapias, como quimioterapia e inibidores de outros pontos de verificação, com o objetivo de melhorar a eficácia e superar a resistência tumoral (AWAD et al., 2022; MOYNIHAN et al., 2016). O PD-1 é uma proteína expressa nas células T, cuja ativação pode suprimir a resposta imunológica contra as células tumorais. Inibindo o PD-1, essas vacinas têm demonstrado um efeito promissor, especialmente em pacientes com câncer de pulmão avançado, uma vez que resgatam a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar as células cancerígenas (GAO et al., 2023). Além disso, o uso de vacinas personalizadas, baseadas em neoantígenos, surge como uma estratégia inovadora para tratar a heterogeneidade tumoral presente nos cânceres pulmonares.

O tratamento com vacinas anti-PD-1 é especialmente relevante em um cenário de crescente resistência tumoral às terapias convencionais, como a quimioterapia. Estudos têm mostrado que os tumores podem desenvolver mecanismos de evasão imunológica ao inibir a resposta das células T, principalmente por meio da expressão de PD-1, o que dificulta o controle do câncer (SANTABARBARA et al., 2016). A introdução das vacinas de PD-1 como parte do arsenal terapêutico visa superar esse desafio, proporcionando uma abordagem mais eficaz e duradoura no tratamento de NSCLC. Nesse contexto, a combinação dessas vacinas com outras modalidades de imunoterapia

tem mostrado resultados promissores em ensaios clínicos (GUO; KAUMAYA, 2021).

Em relação à eficácia das vacinas anti-PD-1, a literatura recente aponta um avanço significativo, com ensaios clínicos revelando uma resposta positiva em uma parcela significativa dos pacientes. Contudo, ainda há desafios a serem superados, como a identificação de subgrupos de pacientes que possam se beneficiar mais dessa abordagem e a superação de efeitos adversos associados ao tratamento. A personalização do tratamento, que leva em consideração o perfil genético e imunológico do paciente, surge como um fator determinante para a melhoria das taxas de resposta (MOYNIHAN et al., 2016). Dessa forma, a combinação de vacinas personalizadas com inibidores de PD-1 representa um passo importante em direção a tratamentos mais eficazes e menos tóxicos para o câncer de pulmão.

Diante da relevância do tema e das perspectivas promissoras que surgem com o desenvolvimento das vacinas anti-PD-1, este estudo tem como objetivo geral avaliar o desenvolvimento e a eficácia dessas vacinas na imunoterapia do câncer de pulmão, com foco em sua combinação com outras terapias imunológicas, buscando compreender seu impacto no tratamento de pacientes com NSCLC.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cujo método proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa bibliográfica é uma das melhores formas de iniciar um estudo, buscando-se semelhanças e diferenças entre os artigos levantados nos documentos de referência. A compilação de informações em meios eletrônicos é um grande avanço para os pesquisadores, democratizando o acesso e proporcionando atualização frequente. O propósito geral de uma revisão de literatura de pesquisa é reunir conhecimentos sobre um tópico, ajudando nas fundações de um estudo significativo para medicina. Esta tarefa é crucial para os pesquisadores (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para este estudo a questão norteadora foi estabelecida através da estratégia PICO, onde “P” corresponde a população, “I” a intervenção, “C” controle e “O” ‘outcome’ ou desfecho (DA COSTA SANTOS; DE MATTOS PIMENTA; NOBRE, 2007). Salienta-se que não consideramos a vertente “C”, visto que este estudo não se propõe

ao desenvolvimento de pesquisas clínicas, o que torna dispensável sua utilização. Levantando assim a seguinte questão norteadora: "Qual o papel e a eficácia das vacinas anti-PD-1 no tratamento do câncer de pulmão, e como esses avanços podem influenciar a prática clínica e a personalização do tratamento oncológico?".

As buscas, pautando-se nas recomendações do Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies (PRISMA), checklist que auxilia no desenvolvimento de revisões sistematizadas foram realizadas entre os meses de setembro e dezembro de 2024, em uma fonte de dados, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), respeitando os preceitos da Lei 9.610/1988, que tece sobre os direitos autorais dando o devido crédito aos autores da publicação. Sendo utilizados como descritores “Câncer de Pulmão”, “PD-1” e “Vacinas”; os quais foram combinados com o operador booleano “AND” para construir a estratégia de busca.

Consideramos como critérios de inclusão, artigos originais com tema relacionado à vivência de violência ocorrida na infância; publicados de 2014 até setembro de 2024, data da coleta; disponíveis gratuitamente na íntegra; e apresentados nos idiomas português, inglês e/ou espanhol. Foram excluídos artigos em que as repercussões não estivessem relacionadas ao objeto de estudo, além dos duplicados, teses, dissertações, livros e/ ou outras publicações não originais.

A exposição dos achados, assim como a discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa, será abordada a seguir.

Quadro 1. Aplicação da estratégia PICO.

Acrônimo	Definição	Aplicação
P	Population	Pacientes com câncer de pulmão
I	Intervention	Uso de vacinas anti-PD-1
C	Comparation	Não se aplica
O	Outcome	Melhora na sobrevida global e aumento da taxa de resposta ao tratamento

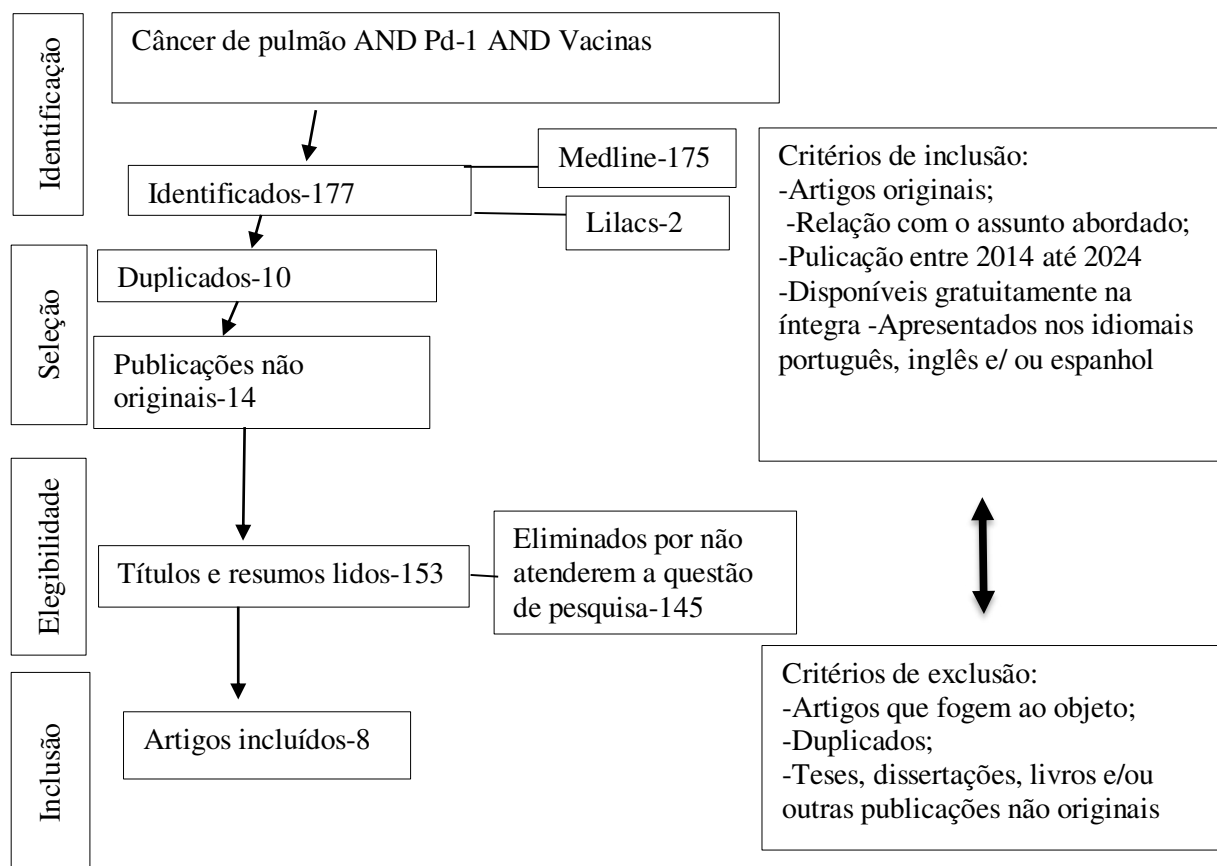


Figura 1. Fluxograma com as etapas de busca da revisão integrativa. Maceió, Alagoas, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos neste estudo 8 artigos que versam sobre vacinas anti-PD-1 no tratamento do câncer de pulmão, destacando-se descobertas significativas (Quadro 2). Embora a BVS abarque cinco bases de dados, os estudos desta revisão foram encontrados apenas em duas: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

Todos os artigos tiveram como colaboradores pessoas portadoras de câncer de pulmão.

Quadro 2. Síntese dos artigos incluídos.

Nº	Autoria/ Ano/ Periódico /País	Título	Método	Repercussões
1	Homma et al. 2018 International immunopharmacology Japão	Nafamostat mesilate, a serine protease inhibitor, suppresses interferon-gamma-induced up-regulation of programmed cell death ligand 1 in human cancer cells	Estudo experimental com uso de culturas celulares humanas.	Alternativa ao bloqueio de PD-L1 com menor custo; Preserva a resposta imune dos linfócitos T; Segurança clínica já estabelecida; Potencial para combinações terapêuticas
2	Awad et al. 2022 Cancer Cell Estados Unidos	Personalized neoantigen vaccine NEO-PV-01 with chemotherapy and anti-PD-1 as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer	Análise de 38 pacientes que utilizaram as vacinas	Segurança: Nenhum evento adverso grave relacionado ao tratamento. Eficácia imune: Respostas de células T CD4+ e CD8+ específicas a neoantígenos foram observadas pós-vacinação. Epitope spreading: Respostas imunológicas a neoantígenos não vacinados, como mutações KRAS G12C e G12V. Imunogenicidade: CD4+ T infiltraram tumores pós-vacinação com perfis efetores e citotóxicos. Potencial clínico: Apoia a segurança e imunogenicidade da combinação para NSCLC avançado.
3	Gao et al. 2023	Effective personalized neoantigen	Usado uma vacina neoantígena	Regressão tumoral significativa em paciente com carcinoma

	Immunotherapy China	vaccine plus anti-PD-1 in a PD-1 blockade-resistant lung cancer patient	baseada em células dendríticas combinada com ICIs para tratar SqCC avançado em um paciente resistente ao bloqueio PD-1.	espinocelular avançado resistente a PD-1. Nova mutação JAK1 identificada como alvo potencial para vacinas contra tumores. Vacinas neoantígenas combinadas com ICIs mostram potencial em casos de resistência adquirida. Abordagem individualizada pode melhorar os resultados clínicos em tumores sólidos avançados.
4	Moynihan et al. 2016 Nature medicine Estados Unidos	Eradication of large established tumors in mice by combination immunotherapy that engages innate and adaptive immune responses	Estudo pré-clínico com experimentos em modelos animais.	Terapia combinada curou grandes tumores em modelos experimentais. Recrutamento de múltiplas células imunes foi essencial para a regressão tumoral. A abordagem pode curar tumores intransponíveis.
5	Voena et al. 2015 Cancer immunology research Estados Unidos	Efficacy of a cancer vaccine against ALK-rearranged lung tumors	investigaram a eficácia de uma vacina contra tumores pulmonares com rearranjo de ALK utilizando modelos de camundongos que possuem tumores induzidos por esse rearranjo genético.	Potencial terapêutico: Vacina contra tumores ALK-rearranjados mostra eficácia promissora. Personalização: Abre caminho para tratamentos mais personalizados em câncer de pulmão. Avanços em imunoterapia: Contribui com uma nova abordagem para tratamento de cânceres pulmonares. Necessidade de estudos clínicos: Resultados ainda precisam ser validados em humanos.
6	Guo et al. 2021 British journal of	First prototype checkpoint inhibitor B-cell epitope vaccine	Ensaio clínico randomizado focado em transitar de	Desenvolvimento de uma nova vacina para imunoterapia contra câncer.

	câncer Inglaterra	(PD1-Vaxx) en route to human Phase 1 clinical trial in Australia and USA: exploiting future novel synergistic vaccine combinations	modelos pré-clínicos (possivelmente incluindo testes em animais) para testes clínicos com voluntários humanos.	Avanço para ensaios clínicos em humanos, marcando uma nova fase de testes. Potencial para combinações terapêuticas, ampliando a eficácia. Possível tratamento para cânceres resistentes a terapias tradicionais.
7	Santabar babara et al. 2016 Expert review of clinical pharmacology	Novel immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer	artigo de análise clínica, pois discute as inovações no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC)	Imunoterapia promissora: Efetiva no tratamento do câncer de pulmão. Combinando terapias: Melhora os resultados terapêuticos. Tratamento personalizado: Otimiza a eficácia com base nas características do tumor. Segurança controlada: Efeitos colaterais são gerenciáveis.
8	Shimano vsky et al. 2014 Expert Opinion on biological therapy Estados Unidos	Updates on immunotherapy in non-small cell lung cancer	revisão de opinião especializada, com base em análise e interpretação de literatura existente sobre o tema.	Avanços na imunoterapia para câncer de pulmão. Evidências sobre eficácia e segurança dos inibidores de ponto de verificação. Impacto em novas abordagens terapêuticas e personalização dos tratamentos.

Os estudos selecionados evidenciam diferentes abordagens de imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão, com ênfase em vacinas personalizadas e inibidores de ponto de verificação imunológicos. Awad et al. (2022) investigaram a combinação de uma vacina personalizada de neoantígenos (NEO-PV-01), quimioterapia e anti-PD-1,

observando uma resposta clínica significativa em pacientes com câncer de pulmão não escamoso não pequenas células (NSCLC). Este estudo destacou que a combinação dessas terapias resultou em regresso tumoral sem eventos adversos graves. De maneira semelhante, Gao et al. (2023) relataram a eficácia da mesma combinação de vacina personalizada e anti-PD-1 em um paciente resistente ao bloqueio de PD-1, levando à regressão tumoral. Apesar de serem realizados em cenários clínicos distintos, ambos os estudos ressaltam a sinergia entre vacinas de neoantígenos e inibidores de PD-1, sugerindo que essa combinação pode ser uma abordagem eficaz para superar a resistência ao tratamento.

Entretanto, Gao et al. (2023) identificaram uma nova mutação JAK1 que conferia resistência ao bloqueio de PD-1, sugerindo que a resistência tumoral pode ser abordada por meio de vacinas que visam essas mutações específicas. Isso abre um novo caminho para a terapia personalizada, na qual mutações associadas à resistência podem ser identificadas e tratadas de forma direcionada. Embora a combinação de vacinas com inibidores de PD-1 mostre grande potencial, a descoberta de mutações resistentes, como a JAK1, destaca a necessidade de tratamentos mais específicos e adaptativos. Este ponto de divergência entre os estudos reflete a complexidade dos mecanismos de resistência tumoral, que exige abordagens mais refinadas e ajustadas ao perfil genético de cada paciente.

Guo e Kaumaya (2021) propuseram um protótipo de vacina B-cell epitope contra PD-1 (PD1-Vaxx), ainda em fase de ensaio clínico, para ser combinado com outras terapias imunológicas, como os inibidores de ponto de verificação. Embora este estudo se encontre em fase inicial de desenvolvimento, ele aponta para um futuro promissor em que vacinas de epítomos celulares podem ser usadas de forma combinada com outras terapias para maximizar a resposta imune. Diferente dos estudos que focam em vacinas de neoantígenos, o trabalho de Guo e Kaumaya se concentra em epítomos específicos para o PD-1, uma abordagem que pode ser vantajosa ao modular mais diretamente a resposta imune adaptativa. Este estudo destaca um avanço potencial na criação de vacinas mais precisas, que poderiam ser integradas a terapias já estabelecidas, proporcionando uma estratégia mais robusta contra o câncer.

Em paralelo, Moynihan et al. (2016) apresentaram um estudo que combinou

terapias para engajar tanto a resposta imune inata quanto adaptativa, resultando em erradicação de tumores grandes estabelecidos em modelos murinos. Este estudo destaca a importância de usar abordagens que vão além da simples inibição de PD-1, integrando terapias que envolvem múltiplos componentes do sistema imunológico para um efeito antitumoral mais abrangente. A principal diferença em relação aos outros estudos é a ênfase em modulações que envolvem a resposta imune inata, como o uso de interleucinas e células dendríticas, que podem aumentar a eficácia do tratamento. A combinação de terapias imunes, como mostrado neste estudo, pode representar uma estratégia mais poderosa para tumores avançados, onde terapias convencionais têm resultados limitados, algo que pode ser explorado em estudos clínicos futuros.

Homma et al. (2018) também abordaram a modulação de PD-L1, um ponto importante na resistência tumoral, mostrando que a inibição de proteínas serina protease pode reduzir a expressão de PD-L1, o que melhora a eficácia dos inibidores de PD-1. Esta abordagem, focada em inibir a expressão de PD-L1 nas células tumorais, complementa as descobertas de Moynihan et al. (2016), ao apontar que a manipulação do ambiente tumoral é crucial para otimizar as respostas imunológicas. Esse estudo, ao enfatizar a modulação do microambiente tumoral, amplia as possibilidades de tratamento, sugerindo que as estratégias de imunoterapia precisam ser cada vez mais focadas na interação entre o tumor e o sistema imunológico, ao invés de se concentrar exclusivamente na inibição de pontos de verificação.

O trabalho de Santabarbara et al. (2016) também se alinha a essa visão, ao sugerir que a eficácia da imunoterapia em NSCLC pode ser aprimorada por terapias combinadas que modifiquem tanto os pontos de verificação imunológicos quanto outros elementos do sistema imunológico. Os autores destacam que a resistência ao tratamento pode ser superada por meio da manipulação do microambiente tumoral, uma ideia reforçada pelos estudos de Homma et al. (2018). Isso implica que o futuro das terapias imunológicas no câncer de pulmão passará pela combinação de abordagens que visem não apenas os pontos de verificação, mas também outros aspectos do sistema imunológico, incluindo as células dendríticas e as citocinas inflamatórias.

Por fim, Voena et al. (2015) investigaram uma vacina direcionada a tumores rearranjados pelo ALK, mostrando eficácia em um subtipo específico de câncer de

pulmão. Essa abordagem personalizada destaca a importância de tratar subgrupos moleculares distintos de pacientes, algo que ressoa com os estudos anteriores, que ressaltam a necessidade de terapias adaptadas ao perfil genético de cada paciente. As vacinas direcionadas a subgrupos específicos, como a de Voena et al. (2015), abrem novos caminhos para o tratamento de cânceres com características moleculares únicas, e essa estratégia personalizada pode ser integrada às terapias combinadas discutidas nos outros estudos.

Em suma, os estudos analisados convergem na ideia de que a combinação de vacinas personalizadas com inibidores de PD-1 e outras terapias imunológicas pode melhorar significativamente os resultados clínicos no tratamento de câncer de pulmão. No entanto, há divergências quanto à abordagem terapêutica específica, com alguns estudos enfatizando a necessidade de modulação do microambiente tumoral e outros propondo vacinas direcionadas a mutações específicas. O desafio central, como indicado por Gao et al. (2023), é a resistência tumoral, que exige uma abordagem cada vez mais personalizada e multifacetada para garantir uma resposta duradoura e eficaz no tratamento do câncer de pulmão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo sobre o desenvolvimento e a eficácia das vacinas anti-PD-1 na imunoterapia do câncer de pulmão revela que essas terapias, especialmente quando combinadas com outros tratamentos como quimioterapia e inibidores de pontos de verificação, oferecem um potencial significativo para melhorar as respostas terapêuticas. A combinação dessas abordagens surge como uma estratégia promissora para enfrentar a resistência tumoral e proporcionar uma alternativa eficaz, especialmente para pacientes com câncer de pulmão avançado que não respondem a tratamentos convencionais.

Apesar dos resultados promissores, as limitações nos estudos encontrados, como a heterogeneidade das abordagens terapêuticas e a falta de ensaios clínicos randomizados de grande escala, dificultam uma avaliação conclusiva da eficácia das vacinas anti-PD-1. A variabilidade nos protocolos de tratamento e a necessidade de mais dados sobre a durabilidade da resposta e os efeitos a longo prazo são aspectos que

requerem maior investigação para garantir a viabilidade dessa terapia em larga escala.

Com base nas limitações identificadas, é fundamental que futuras pesquisas investiguem mais a fundo as combinações terapêuticas, explorem novas estratégias para superar a resistência tumoral e busquem uma padronização nos protocolos de tratamento. A busca por biomarcadores preditivos de resposta também é uma prioridade, pois ajudaria a personalizar ainda mais os tratamentos, aumentando as chances de sucesso terapêutico e reduzindo potenciais efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

AWAD, M. M. et al. Personalized neoantigen vaccine NEO-PV-01 with chemotherapy and anti-PD-1 as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer. **Cancer cell**, v. 40, n. 9, p. 1010- 1026.e11, 2022.

Brasil. Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação autorais e dá outras providências. **Diário Oficial da União 1998**; 19 fev.

DA COSTA SANTOS, C. M.; DE MATTOS PIMENTA, C. A.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

GALVÃO TF; PANSANI TSA; HARRAD D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015.

GAO, S. et al. Effective personalized neoantigen vaccine plus anti-PD-1 in a PD-1 blockade-resistant lung cancer patient. **Immunotherapy**, v. 15, n. 2, p. 57–69, 2023.

GUO, L.; KAUMAYA, P. T. P. First prototype checkpoint inhibitor B-cell epitope vaccine (PD1-Vaxx) en route to human Phase 1 clinical trial in Australia and USA: exploiting future novel synergistic vaccine combinations. **British journal of cancer**, v. 125, n. 2, p. 152–154, 2021.

HOMMA, S. et al. Nafamostat mesilate, a serine protease inhibitor, suppresses interferon-gamma-induced up-regulation of programmed cell death ligand 1 in human cancer

cells. **International immunopharmacology**, v. 54, p. 39–45, 2018.

MOYNIHAN, K. D. et al. Eradication of large established tumors in mice by combination immunotherapy that engages innate and adaptive immune responses. **Nature medicine**, v. 22, n. 12, p. 1402–1410, 2016.

SANTABARBARA, G. et al. Novel immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 9, n. 12, p. 1571–1581, 2016.

SHIMANOVSKY, A.; DASANU, C. A. Updates on immunotherapy in non-small cell lung cancer. **Expert opinion on biological therapy**, v. 14, n. 4, p. 411–418, 2014.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative Review: What Is It? How to Do It? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

VOENA, C. et al. Efficacy of a cancer vaccine against *ALK*-rearranged lung tumors. **Cancer immunology research**, v. 3, n. 12, p. 1333–1343, 2015.

Lung cancer. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>>. Acesso em: 12 dez. 2024