



O USO DE ANTICORPOS NA IMUNOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Julia Lucas Maia De Almeida ¹

Larissa Alves Silva ¹

Lívia Maria de Oliveira Moura ¹

Letícia Borges da Silva Heinen ²

Samyra Buzelle ²

RESUMO

A imunoterapia emerge como uma estratégia terapêutica inovadora no tratamento do câncer, superando as limitações das abordagens tradicionais. Ao estimular o sistema imunológico do paciente, a imunoterapia permite uma resposta imune específica e eficaz contra as células cancerígenas, acredita-se que os anticorpos utilizados sejam capazes de reconhecer e marcar as células cancerígenas para destruição, bloqueando vias essenciais ao crescimento tumoral e ativando células imunes, o que pode reduzir a progressão do câncer com menos efeitos colaterais em comparação às terapias convencionais. Os anticorpos, em particular, oferecem um potencial significativo para personalizar o tratamento e minimizar efeitos colaterais, representando um avanço importante na oncologia. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura para analisar a eficácia do uso de anticorpos na imunoterapia para o tratamento do câncer, onde existem evidências científicas que comprovam esse uso. Esse estudo foi realizado em uma revisão sistemática da literatura, utilizando a estratégia PICOS para delimitar a pesquisa. Foram selecionados artigos com limite de tempo de publicação, entre

¹ Discente do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

² Docente do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

o período de janeiro de 2020 a novembro de 2025, em inglês e português, a partir de bases de dados como PubMed, SciELO e Cochrane. Os critérios de inclusão e exclusão foram rigorosamente aplicados para garantir a relevância dos estudos, e a seleção dos artigos seguiram as diretrizes do método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), com protocolo de estudo registrado no site Open Science (<https://osf.io/>). Os resultados em sua maioria, demonstraram eficácia do uso de anticorpos na imunoterapia no tratamento de diversos tipos de câncer.

PALAVRAS-CHAVES: Imunoterapia, Anticorpos, Sistema imune, Câncer.

ABSTRACT

Immunotherapy emerges as an innovative therapeutic strategy in cancer treatment, overcoming the limitations of traditional approaches. By stimulating the patient's immune system, immunotherapy enables a specific and effective immune response against cancer cells. It is believed that the antibodies used are capable of recognizing and marking cancer cells for destruction, blocking essential pathways for tumor growth and activating immune cells, which may reduce cancer progression with fewer side effects compared to conventional therapies. Antibodies, in particular, offer significant potential to personalize treatment and minimize adverse effects, representing an important advancement in oncology. The aim of this study was to conduct a systematic literature review to analyze the effectiveness of antibody use in immunotherapy for cancer treatment, for which there is scientific evidence supporting this approach. This study was carried out through a systematic literature review using the PICO strategy to define the research parameters. Articles published between January 2020 to November 2025, in English and Portuguese, were selected from databases such as PubMed, SciELO, and Cochrane. Inclusion and exclusion criteria were rigorously applied to ensure the relevance of the studies, and article selection followed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) method, with the study protocol registered on the Open Science website (<https://osf.io/>). The results, for the most part, demonstrated the effectiveness of using antibodies in immunotherapy for the treatment of various types of cancer.

KEYWORDS: Immunotherapy. Antibodies. Immune system. Cancer.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um distúrbio caracterizado pela proliferação descontrolada e pelo aumento de células neoplásicas no organismo, que se dividem de forma acelerada, formando um conjunto denominado tumor.¹ Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), trata-se de uma doença que acomete milhares de pessoas e representa uma das principais causas de óbitos na atualidade.²

O sistema imunológico tem como função essencial impedir o crescimento de patógenos, como vírus, bactérias e parasitas, atuando como um mecanismo de defesa responsável por preservar o equilíbrio biológico do organismo. Esses microrganismos invasores são reconhecidos pelo sistema imune por meio de proteínas específicas chamadas antígenos, presentes em sua superfície. De forma semelhante, as células cancerígenas também podem expressar antígenos, desencadeando uma resposta imunológica.³

A resposta imune é mediada pela presença do Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano (MHC), uma molécula localizada na membrana das células que carrega informações genéticas específicas do indivíduo. Essa molécula desempenha um papel crucial no reconhecimento de antígenos, auxiliando na distinção entre células normais e tumorais, o que permite o desencadeamento de uma resposta imunológica apropriada quando necessário.⁴

Apesar dos avanços significativos nos tratamentos oncológicos, como a quimioterapia e a radioterapia, que aumentaram a taxa de sobrevida e proporcionaram a cura de muitos pacientes, os efeitos colaterais dessas terapias ainda causam graves complicações. Além disso, a resistência aos medicamentos utilizados agrava o quadro clínico, evidenciando a necessidade de terapias alternativas menos tóxicas e que preservem o sistema imunológico.⁵

Nesse contexto, o uso terapêutico de anticorpos tem se destacado como uma abordagem promissora na imunoterapia do câncer. Esses anticorpos atuam de diferentes maneiras para fortalecer a resposta imunológica do organismo contra as células tumorais, podem marcar as células cancerígenas para destruição, bloquear vias essenciais ao crescimento e à sobrevivência do tumor ou ativar células imunes, facilitando seu reconhecimento e eliminação.⁶ Acredita-se que essa estratégia proporcione uma resposta imune mais eficaz e direcionada, com menor toxicidade e menos efeitos colaterais em comparação às terapias convencionais.⁷

Dessa forma, a imunoterapia vem se consolidando como uma importante estratégia terapêutica no tratamento do câncer, por utilizar o próprio sistema imunológico do paciente no combate aos tumores.⁸ Diversas instituições têm investido em pesquisas nessa área, uma vez que as abordagens imunoterapêuticas oferecem vantagens relevantes em relação às terapias convencionais e demonstram potencial para tratar tipos de câncer que não respondiam bem aos tratamentos tradicionais.⁹ Além disso, novas terapias vêm sendo constantemente desenvolvidas, apresentando resultados promissores e contribuindo para o avanço da oncologia moderna.¹⁰

Considerando a relevância do tema e a necessidade de ampliar o conhecimento sobre terapias inovadoras, este estudo buscou compreender como o uso de anticorpos na imunoterapia se mostra eficaz no tratamento do câncer, demonstrando evidências disponíveis na literatura por meio de uma revisão sistemática.

2. METODOLOGIA

2.1. Pergunta de pesquisa

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, elaborada e escrita de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com base nos protocolos de pesquisa registrados no site Open Science (<https://osf.io/>). Foram analisados artigos publicados entre janeiro de 2020 a novembro de 2025 que exploravam a relação do uso de anticorpos na imunoterapia com o tratamento do câncer. Para conduzir a pergunta norteadora da pesquisa utilizamos a estratégia PICOS, conforme demonstrado na Tabela 1.

| DESCRIÇÃO | ABREVIÇÃO | COMPONENTES DA PESQUISA |
|-------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| População | P | Pessoas em tratamento de câncer |
| Intervenção | I | Uso de Anticorpos no tratamento |
| Comparação | C | Outras imunoterapias |
| Desfecho | O | Melhora na sobrevida global da doença e na progressão livre de doença |

| | | |
|-----------------------|---|--------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de Estudo | S | casos-controles, estudos de coorte, estudos clínicos randomizados ou não |
|-----------------------|---|--------------------------------------------------------------------------|

Tabela 1 – Estratégia PICOS utilizado para o desenvolvimento do projeto.

Fonte: Autoria própria, 2025.

2.2 Estratégia de busca

Para a realização do levantamento dos artigos científicos para o desenvolvimento desta pesquisa, foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Cochrane e Scielo, sendo empregados descritores específicos combinados aos operadores booleanos. Na PubMed, Cochrane e Scielo aplicou-se a seguinte estratégia de busca: ((Immunotherapy OR "Cancer Immunotherapy") AND (Antibodies OR "Checkpoint inhibitor "). Houve restrições quanto à data de publicação (janeiro de 2020 a novembro 2025) e idioma dos estudos (inglês e português). O rastreamento dos artigos científicos foi realizado de forma manual, visando encontrar estudos de maior potencial e relevância para este trabalho.

2.3. Seleção de artigos

Com base no fluxograma que segue as diretrizes do método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), foram estabelecidos critérios para a seleção dos artigos. Esse processo visou quantificar o número de documentos disponíveis em cada base de dados, resultando em um total de artigos encontrados. As referências foram inseridas no gerenciador Mendeley a fim de remover as que estiverem duplicadas. A avaliação dos artigos foi realizada de forma independente por três avaliadores, que farão uma leitura dos títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade, sendo todas etapas e artigos incluídos tabeladas em uma planilha. Posteriormente, os artigos que atenderem aos requisitos serão submetidos a uma revisão completa.

Figura 1 - Critérios de seleção, inclusão e exclusão de artigos científicos baseado no fluxograma PRISMA.



Fonte: Autoria própria, 2025

2.4. Métodos de Inclusão e Exclusão

2.4.1. Métodos de Inclusão

Foram incluídos os artigos cujo tema central abordava o uso de anticorpos na imunoterapia em pacientes com tratamento de câncer, incluindo estudos que analisavam a presença de anticorpos em imunoterapia, desde que estivessem disponíveis e adequados ao tema proposto. Houve restrição apenas quanto aos tipos de estudos, optando-se pelo emprego de casos-controles, estudos de coorte, estudos clínicos randomizados ou não.

2.4.2. Métodos de Exclusão

Excluíram-se todos os artigos que não apresentavam relação direta com a pergunta de pesquisa ou que não se enquadravam nos tipos de estudos definidos para inclusão. Também foram desconsiderados aqueles cujo texto completo não estava disponível, que não se

enquadravam no período ou idioma estabelecidos, ou que não abordavam o uso de anticorpos na imunoterapia no tratamento do câncer. Também foram excluídas todas as revisões bibliográficas, sistemáticas, meta-análises e relatos de casos, além das referências cujo texto completo não foi encontrado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No decorrer do processo de desenvolvimento do presente trabalho, as buscas realizadas nas bases de dados resultaram em um total de 2.233 artigos científicos, sendo 2.162 destes localizados na PubMed, 32 no Cochrane e 39 no Scielo (Tabela 2). Do total inicial 1.954 estudos foram eliminados após a análise de data de publicação e idioma selecionado, 152 por análise de título, 7 por análise de resumo, outros 8 estudos foram descartados por não se relacionarem com o tema abordado. As referências passaram por uma avaliação por texto completo, resultando, em apenas 12 estudos para uma análise criteriosa e detalhada sobre o uso de anticorpos na imunoterapia para o tratamento do câncer. Findada a conclusão da última análise, os artigos selecionados foram incorporados nesta revisão sistemática, como demonstrado no fluxograma construído de acordo com as diretrizes PRISMA (Figura 2).

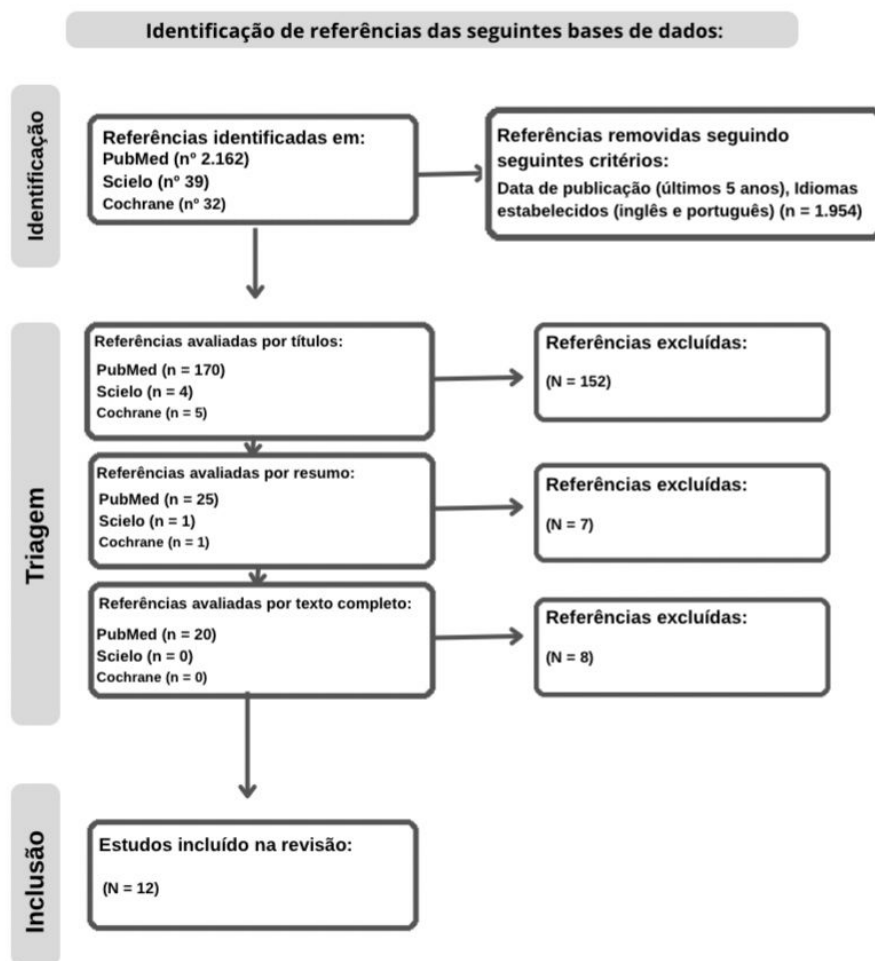


Figura 2 – Fluxograma para apresentação do resultado do processo de seleção dos artigos ao longo da revisão sistemática baseado nas diretrizes PRISMA 2025.

Fonte: Autoria própria, adaptado e traduzido de PRISMA 2025 ^[11].

No processo de seleção de artigos, as pesquisas realizadas nas bases de dados resultaram no total de 2.233 artigos científicos, sendo 2.162 destes localizados na plataforma no PubMed, 39 no Scielo e 32 no Cochrane (Tabela 2).

Tabela 2 – Quantidade total de estudos encontrados e selecionados de acordo com cada base de dados.

| Base de dados | Artigos encontrados | Artigos selecionados |
|---------------|---------------------|----------------------|
| PubMed | 2.162 | 12 |
| Scielo | 39 | 0 |
| Cochrane | 32 | 0 |
| Total | 2.233 | 12 |

Fonte: Autoria própria, 2025.

Após análise minuciosa do texto completo, os artigos incluídos nessa revisão foram sistematizados em tabela, organizados segundo o número de identificação, periódico de publicação, nome do autor, ano de publicação, título, metodologia empregada e respectivos resultados (Tabela 3).

Tabela 3 – Estudos selecionados de acordo com número de identificação, revista de publicação e seu fato de impacto, autor, ano de publicação, título, metodologia e resultados nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scielo.

| Nº | Revista/ Fator de Impacto | Autor | Ano | Título | Metodologia | Resultados |
|----|---------------------------------|----------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <i>J Clin Oncol</i> | Reckamp KL et al. | 2022 | <i>Phase II Randomized Study of Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Immunotherapy- Lung-MAP S1800A</i> | () Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Estudo clínico () Estudo em animais | O estudo clínico de fase II avaliou a combinação de Ramucirumab e Pembrolizumab em comparação ao tratamento padrão em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas previamente tratados com imunoterapia, demonstrando que a associação resultou em uma sobrevida global mediana de 14,5 meses, superior aos 11,6 meses observados no grupo controle, com hazard ratio de 0,69, indicando benefício na sobrevida. A sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta objetiva (22% no grupo experimental e 28% no controle) não apresentaram diferenças significativas, porém o perfil de segurança foi |

| | | | | | | |
|---|------------|---------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | <p>mais favorável no grupo que recebeu a combinação, com 42% de eventos adversos graves em comparação a 60% no tratamento padrão. Dessa forma, conclui-se que o uso conjunto de Ramucirumab e Pembrolizumab aumentou a sobrevida global e reduziu a toxicidade, embora não tenha melhorado de forma significativa a resposta tumoral.</p> |
| 2 | Nat Med | Li R et al. | 2025 | <p>Oncolytic immunotherapy with nivolumab in muscle-invasive bladder cancer: a phase 1b trial.</p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> | <p>O estudo avaliou a segurança e eficácia da combinação de imunoterapia oncolítica com nivolumabe em pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo. Os resultados mostraram que o tratamento foi bem tolerado, sem novos eventos adversos graves além dos esperados para imunoterapia. Observou-se atividade antitumoral significativa, com resposta patológica completa em parte dos pacientes e sinais de ativação imune no microambiente tumoral. Esses achados sugerem que a abordagem combinada é promissora e justifica estudos clínicos maiores.</p> |
| 3 | Nat Commun | Vos JL et al. | 2021 | <p>Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma.</p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> | <p>O estudo avaliou a imunoterapia neoadjuvante com nivolumabe e ipilimumabe em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Os resultados mostraram que 35% dos pacientes apresentaram resposta patológica maior (redução significativa de células tumorais viáveis no tecido cirúrgico). Houve boa tolerância ao tratamento, sem atrasos significativos na cirurgia. Além disso, observou-se aumento da infiltração de células T e ativação imunológica no microambiente tumoral, indicando resposta imune robusta. Esses achados sugerem que a combinação pode induzir resposta antitumoral eficaz antes da cirurgia.</p> |

| | | | | | | |
|---|----------------------------|-----------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | J Immunother Cancer. | Durm G et al. | 2025 | <p><i>Randomized phase II study of consolidation immunotherapy with nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone following concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer (NSCLC): Big Ten Cancer Research Consortium LUN16-081</i></p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> | <p>O estudo de fase II randomizado avaliou a eficácia do nivolumabe isolado em comparação à combinação de nivolumabe com ipilimumabe como imunoterapia de consolidação após quimiorradioterapia em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células estágio IIIA/IIIB irresssecável. Os resultados demonstraram que a associação dos dois imunoterápicos não proporcionou melhora significativa na sobrevida livre de progressão quando comparada ao uso isolado de nivolumabe. Além disso, o regime combinado apresentou maior incidência de efeitos adversos, especialmente pneumonite e fadiga. Dessa forma, concluiu-se que o nivolumabe isolado é uma opção segura e eficaz como terapia de consolidação, enquanto a adição de ipilimumabe não trouxe benefício clínico relevante.</p> |
| 5 | J Immunother Cancer | Eichhorn ME et al. | 2025 | <p><i>Neoadjuvant anti-programmed death-1 immunotherapy by pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: results of the NEOMUN trial.</i></p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> | <p>Foram incluídos 29 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (estádios II–IIIA). Todos receberam duas doses de pembrolizumabe antes da cirurgia, que foi realizada sem atrasos e com 100% de ressecção completa (R0). Eventos adversos ocorreram em 93,1% dos pacientes, sendo a maioria leves; houve um óbito por falência hepática relacionada ao tratamento. A resposta patológica maior ocorreu em 24,1% dos casos e a resposta patológica completa em 13,8%. Pacientes com PD-L1 \geq50% e alta carga mutacional tumoral apresentaram melhores respostas. A sobrevida livre de doença em 2 e 3 anos foi de 75,9%, e a sobrevida global em 2 e 3 anos foi de 82,7%. A mediana de</p> |

| | | | | | | |
|---|-------------------------|------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | sobrevida global não foi alcançada. |
| 6 | <i>Clin Lung Cancer</i> | Mattes MD et al. | 2021 | <i>A Prospective Trial Evaluating the Safety and Systemic Response From the Concurrent Use of Radiation Therapy with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer</i> | () Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais | O estudo incluiu 35 pacientes com câncer de pulmão metastático. A combinação de imunoterapia e radioterapia (SBRT) foi segura, com 44% apresentando efeitos leves e sem toxicidades graves. A taxa de resposta objetiva foi de 53%, e o controle da doença foi de 73,5%. O controle local da lesão irradiada foi de 97%. A sobrevida global mediana foi de 15 meses e a sobrevida livre de progressão de 6,9 meses. |
| 7 | <i>JCO Precis Oncol</i> | Moran JA et al. | 2022 | <i>Monitoring PD-L1 Expression on Circulating Tumor-Associated Cells in Recurrent Metastatic Non-Small-Cell Lung Carcinoma Predicts Response to Immunotherapy With Radiation Therapy</i> | () Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais | O estudo avaliou pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas recorrente ou metastático tratados com imunoterapia associada à radioterapia e observou que o aumento da expressão de PD-L1 em células tumorais circulantes após o início do tratamento foi associado a melhor resposta clínica. Esses pacientes apresentaram maior sobrevida livre de progressão (mediana de 20 meses contra 4,8 meses) e maior sobrevida global (22 meses contra 5,9 meses) em comparação aos que não tiveram aumento de PD-L1. Já entre os pacientes que não receberam imunoterapia, essa variação na expressão de PD-L1 não mostrou relação significativa com o desfecho. |
| 8 | <i>Thorac Cancer</i> | Xing P et al. | 2021 | <i>Study protocol: A single-arm, multicenter, phase II trial of camrelizumab plus apatinib for advanced nonsquamous NSCLC previously treated with first-line immunotherapy.</i> | () Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais | Em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células não-esquamoso previamente tratados com imunoterapia de primeira linha, a combinação de Camrelizumabe e Apatinibe apresentou uma taxa de resposta objetiva de 40% e uma taxa de controle da doença de 92%. A mediana de sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 9,6 meses e a mediana da duração da resposta foi de 15,6 meses. A mediana de |

| | | | | | | |
|----|-----------------------------------|-------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | <p>sobrevida global (OS) não foi alcançada no momento da análise. Os eventos adversos graves mais comuns foram alterações hepáticas, incluindo aumento de gamma-glutamyltransferase e, alanina aminotransferase e disfunção hepática, todos com incidência entre 16% e 24%.</p> | |
| 9 | <p><i>J Immunother Cancer</i></p> | <p>Song X et al.</p> | <p>2023</p> | <p><i>Spatial multi-omics revealed the impact of tumor ecosystem heterogeneity on immunotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with bispecific antibody</i></p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> | <p>O estudo avaliou pacientes com câncer de pulmão tratados com o anticorpo biespecífico KN046 e identificou, por meio de análises espaciais, que marcadores presentes na região estromal do tumor se associaram mais fortemente à resposta ao tratamento do que os marcadores da própria região tumoral. A assinatura estromal apresentou melhor capacidade preditiva de eficácia, confirmada em outra coorte de pacientes. Assim, os autores concluíram que o microambiente tumoral, especialmente a região estromal, tem papel essencial na resposta à imunoterapia biespecífica, superando o valor preditivo dos biomarcadores convencionais.</p> |
| 10 | <p><i>Ann Oncol</i></p> | <p>Lordick F et al.</p> | <p>2025</p> | <p><i>Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric and oesophagogastric junction cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1): European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1707 VESTIGE study</i></p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> | <p>Em pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica com alto risco de recidiva (ypN+ e/ou R1) após quimioterapia neoadjuvante e cirurgia, o tratamento adjuvante com Nivolumabe + Ipilimumabe não demonstrou melhora na sobrevida livre de doença (DFS) em comparação com quimioterapia padrão. A mediana de DFS no grupo imunoterapia foi de 11,4 meses (IC 95%: 8,4-16,8) versus 20,8 meses (IC 95%: 15,0-29,9) no grupo quimioterapia, com razão de risco (HR) de 1,55 (IC 95%: 1,07-2,25) e P unilateral = 0,99. A taxa de DFS aos 12 meses foi</p> |

| | | | | | |
|----|-------------------------------------|---------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | de 47,1% no grupo imunoterapia e 64,0% no grupo quimioterapia. Não foram observadas preocupações adicionais de toxicidade significativa ou descontinuações prematuras no braço de imunoterapia |
| 11 | <i>J Thorac Oncol</i> | Wang L et al. | 2024 | <p><i>A Phase 1b Study of Iponescimab, a Programmed Cell Death Protein-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Bispecific Antibody, as First- or Second-Line Therapy for Advanced or Metastatic Immunotherapy-Naive NSCLC</i></p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> <p>. No total, 108 pacientes com NSCLC avançado ou metastático que nunca haviam recebido imunoterapia foram tratados com Iponescimab em diferentes esquemas de dose. A mediana de seguimento foi de 10,4 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR) para todo o conjunto foi de 39,8% e a taxa de controle de doença (DCR) foi de 86,1%. Em pacientes com expressão de PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (74 pacientes), a ORR foi 51,4% e para aqueles com TPS $\geq 50\%$ (35 pacientes) a ORR foi 57,1%. Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau ≥ 3 foram observados em 22,2% dos pacientes; descontinuação por toxicidade ocorreu em 0,9% e óbitos atribuíveis ao tratamento em 2,8%.</p> |
| 12 | <i>Signal Transduct Target Ther</i> | Pan QZ et al. | 2024 | <p><i>XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) plus bevacizumab (anti-VEGF-A antibody) with or without adoptive cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial</i></p> | <p>() Caso-controle () Estudo de Coorte (x) Ensaio clínico () Estudo em animais</p> <p>Em pacientes com câncer colorretal metastático não tratados, XELOX + bevacizumabe associado à imunoterapia por células adotivas aumentou a sobrevida livre de progressão (14,8 vs 9,9 meses, HR = 0,60; p = 0,009) e apresentou tendência a maior sobrevida global (não alcançada vs 25,6 meses, HR = 0,57; p = 0,043), com eventos adversos graves semelhantes entre os grupos.</p> |

Fonte: Autoria própria, 2025.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática evidenciam o avanço e a consolidação da imunoterapia baseada em anticorpos monoclonais no tratamento oncológico, demonstrando tanto benefícios clínicos relevantes em sobrevida quanto desafios relacionados à eficácia

variável e à toxicidade imunomediada. De modo geral, a combinação de imunoterápicos com outras modalidades terapêuticas, como quimioterapia, radioterapia ou agentes antiangiogênicos, mostrou potencial de ampliar respostas e prolongar a sobrevida em diferentes tipos de câncer. Nos tumores pulmonares, especialmente o câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC), observou-se consistente benefício da associação entre anticorpos anti-PD-1/PD-L1 e outros agentes.¹² O estudo de fase II que avaliou Ramucirumabe + Pembrolizumabe demonstrou melhora significativa na sobrevida global (14,5 meses vs 11,6 meses) com menor toxicidade em relação ao tratamento padrão, ainda que sem diferença estatística em resposta objetiva ou sobrevida livre de progressão. Esse achado sugere que a modulação da angiogênese, mediada pelo bloqueio de VEGFR-2, pode potencializar o efeito imunoterápico e melhorar o perfil de segurança, mesmo quando a resposta tumoral não é expressivamente aumentada.¹¹

Por outro lado, no estudo de imunoterapia de consolidação com Nivolumabe isolado ou combinado a Ipilimumabe, não houve ganho em eficácia, e o acréscimo de um segundo bloqueio imunológico elevou a toxicidade. Isso reforça que a combinação de anticorpos imunomoduladores precisa ser cuidadosamente avaliada, pois nem sempre a intensificação da resposta imune se traduz em benefício clínico e pode aumentar eventos adversos graves, como pneumonite e fadiga.¹⁴ A imunoterapia neoadjuvante com Nivolumabe e Ipilimumabe em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço mostrou resultados encorajadores, com 35% de resposta patológica maior e bom perfil de segurança, sem atrasos cirúrgicos. Esse tipo de abordagem pré-operatória evidencia o potencial de “preparar” o sistema imune para atuar de forma mais eficaz no controle residual da doença, além de oferecer material tumoral pós-resposta para estudo detalhado do microambiente imune.¹³ Achados semelhantes foram observados no ensaio NEOMUN, em que o uso de Pembrolizumabe antes da cirurgia resultou em altas taxas de ressecção completa (100%) e respostas patológicas relevantes, com melhor desempenho em tumores PD-L1 positivos, confirmando o valor prognóstico desse biomarcador.¹⁵

A combinação entre imunoterapia e radioterapia, tanto como tratamento direto (SBRT + anti-PD-1) quanto como potencial modulador imunológico, apresentou benefícios clínicos e biológicos. O estudo que associou radioterapia estereotáxica à imunoterapia relatou taxa de resposta objetiva de 53% e sobrevida global mediana de 15 meses, com toxicidade leve¹⁶. Outro trabalho, que monitorou a expressão de PD-L1 em células tumorais circulantes, revelou que o aumento pós-tratamento foi fortemente associado a melhor prognóstico, reforçando a importância da monitorização dinâmica de biomarcadores como ferramenta preditiva de

resposta.¹⁷ Nos pacientes com NSCLC previamente tratados, a combinação de Camrelizumabe (anti-PD-1) e Apatinibe (anti-VEGFR-2) mostrou taxas expressivas de resposta (ORR = 40%; DCR = 92%) e sobrevida livre de progressão de quase 10 meses, sugerindo que a inibição concomitante da angiogênese pode restaurar a sensibilidade tumoral à imunoterapia.¹⁸ De forma semelhante, o estudo com o anticorpo biespecífico KN046, que atua duplamente sobre PD-L1 e CTLA-4, demonstrou que a heterogeneidade espacial do microambiente tumoral é determinante na eficácia terapêutica. A resposta foi mais fortemente associada a marcadores da região estromal do tumor, indicando que a interação entre células imunes e matriz extracelular exerce papel decisivo na resposta antitumoral, uma observação que amplia a compreensão dos mecanismos de resistência à imunoterapia.¹⁹

O estudo de fase 1b com o anticorpo biespecífico Ivonescimabe (anti-PD-1/VEGF) em pacientes com NSCLC metastático mostrou taxa de resposta de 39,8% (chegando a 57,1% em tumores PD-L1 \geq 50%), com boa tolerabilidade e baixa taxa de descontinuação por toxicidade. Esses dados reforçam a tendência de desenvolvimento de anticorpos biespecíficos, capazes de atuar simultaneamente em múltiplas vias do microambiente tumoral, equilibrando eficácia e segurança.²¹ Em contraste, o ensaio europeu VESTIGE (EORTC 1707), que avaliou Nivolumabe + Ipilimumabe como adjuvante em câncer gástrico ou da junção esofagogástrica de alto risco, não demonstrou benefício em sobrevida livre de doença em relação à quimioterapia padrão (11,4 meses vs 20,8 meses). Esse resultado negativo destaca que a imunoterapia nem sempre é eficaz em contextos de doença micrometastática residual e que o microambiente tumoral desses tumores gastrointestinais pode ser menos responsivo ao bloqueio de checkpoints, exigindo estratégias mais individualizadas.²⁰

Por fim, o estudo de fase III em câncer colorretal metastático avaliando XELOX + bevacizumabe com ou sem células imunes adotivas mostrou ganho significativo em sobrevida livre de progressão (14,8 meses vs 9,9 meses) e tendência de melhora na sobrevida global, sem aumento da toxicidade.²² Esses achados ressaltam o potencial das terapias celulares em sinergia com anticorpos monoclonais antiangiogênicos e imunomoduladores, ampliando as perspectivas para abordagens combinadas em tumores tradicionalmente menos responsivos à imunoterapia isolada.

De forma geral, a análise integrada dos estudos evidencia que os anticorpos imunoterápicos têm papel essencial e multifuncional na oncologia moderna, atuando tanto como bloqueadores de checkpoints imunes (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) quanto como agentes biespecíficos ou potenciadores de resposta imune via angiogênese. No entanto, a

magnitude do benefício varia conforme o tipo tumoral, o perfil molecular e o microambiente imune. O desafio atual está em identificar biomarcadores preditivos robustos, otimizar sequências terapêuticas e minimizar toxicidades por meio de esquemas personalizados.

A imunoterapia com anticorpos monoclonais não é aplicável a todos os tipos de câncer porque sua eficácia depende de características biológicas específicas do tumor, como expressão de PD-L1, alta carga mutacional (TMB) ou instabilidade de microsatélites (MSI-H), que nem sempre estão presentes. Tumores com baixa imunogenicidade e microambiente tumoral pouco infiltrado por linfócitos T tendem a responder mal, pois oferecem poucos alvos para a modulação imune promovida pelos anticorpos. Isso explica por que muitos tumores sólidos “frios” permanecem resistentes a essa abordagem terapêutica.²³

Além disso, em vários tipos de câncer, outros tratamentos demonstram maior impacto em sobrevida global (OS) quando comparados à imunoterapia com anticorpos. Tumores dirigidos por mutações específicas, como EGFR, ALK e BRAF, respondem melhor a terapias-alvo que bloqueiam diretamente vias essenciais para a proliferação tumoral, produzindo respostas mais rápidas e consistentes.²⁴ De maneira semelhante, estudos clínicos mostram que a imunoterapia pode oferecer benefício principalmente na sobrevida livre de doença (DFS), sem demonstrar, em alguns cenários, superioridade em OS quando comparada a tratamentos convencionais ou terapias-alvo. Esses achados reforçam que a eficácia depende da biologia tumoral e da correta seleção de pacientes.²⁵

Sendo assim, a imunoterapia frequentemente é utilizada como tratamento adjuvante porque sua resposta é mais lenta e depende da ativação gradual do sistema imune, o que não é ideal como abordagem inicial em tumores agressivos. Assim, terapias primárias como cirurgia, quimioterapia e radioterapia são priorizadas para reduzir rapidamente a carga tumoral, enquanto a imunoterapia contribui para eliminar doença residual microscópica e reduzir recidiva, atuando de forma complementar. Dessa forma, seu papel adjuvante reflete tanto limitações biológicas quanto evidências clínicas ainda em consolidação para sobrevida global.²⁶

A análise integrada dos estudos permitiu identificar que, embora a imunoterapia baseada em anticorpos demonstre resultados promissores, ainda há inconsistências relevantes na forma como diferentes pesquisas avaliam e selecionam os pacientes. Observou-se que a eficácia dessas terapias depende fortemente de variáveis pouco padronizadas, como características do microambiente tumoral e a dinâmica de biomarcadores imunológicos, o que limita a comparabilidade entre os estudos e a aplicabilidade dos achados na prática clínica. Nesse

sentido, este trabalho contribui ao evidenciar a necessidade de abordagens mais uniformizadas e criteriosas na avaliação de biomarcadores e na estratificação de pacientes, apontando a importância de incorporar métodos mais sensíveis e individualizados na indicação da imunoterapia. Essa reflexão, fundamentada nos resultados encontrados, reforça a urgência de estudos que integrem múltiplos parâmetros biológicos para aprimorar a precisão terapêutica e potencializar os benefícios clínicos do uso de anticorpos no tratamento do câncer.

4. CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstram que a imunoterapia baseada em anticorpos tem papel importante no tratamento do câncer, contribuindo para aumentar a sobrevida global e prolongar a progressão livre de doença em diferentes tipos tumorais. A atuação desses anticorpos na modulação de vias imunes, seja isoladamente ou em combinação com outras terapias, mostrou melhora no controle tumoral e respostas clínicas mais duradouras. Embora a eficácia varie conforme biomarcadores e características do microambiente tumoral, as evidências apontam que o uso de anticorpos é uma estratégia segura e promissora, consolidando-se como parte essencial da prática oncológica atual. Assim, conclui-se que a imunoterapia com anticorpos representa um avanço significativo, capaz de impactar positivamente os principais desfechos clínicos avaliados neste estudo. Diante dos desafios identificados como variabilidade de resposta entre tumores, limitações na predição por biomarcadores, efeitos adversos imunomediados, alto custo e menor eficácia em tumores “frios”, tornam-se essenciais estratégias que ampliem a efetividade da imunoterapia com anticorpos. Entre elas, destacam-se o avanço de abordagens combinadas (com quimio, radio e terapias alvo-específicas), capazes de potencializar a resposta antitumoral, e o uso crescente de ferramentas moleculares, como sequenciamento genético, perfis multiômicos e monitoramento dinâmico de biomarcadores (PD-L1, TMB e características do microambiente), para uma seleção mais precisa dos pacientes. Soma-se a isso a necessidade de ampliar pesquisas nacionais e ensaios clínicos, além de desenvolver biomarcadores mais robustos e protocolos que reduzam toxicidades e melhorem o acesso no contexto brasileiro. Assim, a superação desses desafios depende da integração entre personalização terapêutica, inovação biotecnológica e políticas que facilitem o acesso, garantindo maior impacto clínico da imunoterapia na oncologia.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS propõe medidas para salvar 7 milhões de vidas ameaçadas pelo câncer [Internet]. Brasília: OPAS; 2021 [citado em 18 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php>.
- 2- INCA. Vacinas contra o câncer [Internet]. Washington, DC: Instituto Nacional de Câncer; 2020 [citado em 9 set. 2024]. Disponível em: <https://antigo.inca.gov.br/>
- 3- Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Cruvinel WM, Andrade LEC, Silva NP. Sistema imunitário - parte II. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(5):552-64.
- 4- Cruvinel WM, Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, Andrade LEC. Sistema imunitário - parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):434-61.
- 5- Rocha BB. Imunoterapia para o câncer [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo; 2014.
- 6- Oncologia. O que é imunoterapia? [Internet]. 2021 [citado em 12 set. 2024]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-que-e-imunoterapia/7957/922/>
- 7- Yaddanapudi K, Mitchell RA, Eaton JW. Cancer vaccines: looking to the future. *Oncoimmunology*. 2013;2(3):e23403.
- 8- Júnior ATF, Reis BS, Zorzanelli BAC, Sadovsky CI, Carletti EZB. Imunoterapia. *Rev Med*. 2020;99(2):e2020.
- 9- Shi T, Ma Y, Yu L, Jiang J, Shen S, Hou Y, Wang T. Cancer immunotherapy: a focus on the regulation of immune checkpoints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):pii:E1389. doi: 10.3390/ijms19051389.
- 10- Im A, Pavletic SZ. Immunotherapy in hematologic malignancies: past, present, and future. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):94. doi: 10.1186/s13045-017-0453-8.
- 11- Reckamp KL, Redman MW, Dragnev KH, Minichiello K, Villaruz LC, Faller B, Al Baghdadi T, Hines S, Everhart L, Highleyman L, Papadimitrakopoulou V, Neal JW, Waqar SN, Patel JD, Gray JE, Gandara DR, Kelly K, Herbst RS. Phase II Randomized Study of Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Advanced Non-Small-Cell Lung

Cancer Previously Treated With Immunotherapy-Lung-MAP S1800A. *J Clin Oncol.* 2022 Jul 20;40(21):2295-2306. doi: 10.1200/JCO.22.00912. Epub 2022 Jun 3. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Sep 1;40(25):3002. doi: 10.1200/JCO.22.01464. PMID: 35658002; PMCID: PMC9287284.

12- Li R, Villa NY, Yu X, Johnson JO, Borjas G, Dhillon J, Moran-Segura CM, Kim Y, Francis N, Dorman D, Powers JJ, Sexton WJ, Spiess PE, Poch MA, Zemp L, Gilbert SM, Zhang J, Pow-Sang JM, Anderson ARA, Li T, Wang X, Grass GD, Burke JM, Dinney CPN, Rodriguez PC, Jain RK, Mulé JJ, Conejo-Garcia JR. Oncolytic immunotherapy with nivolumab in muscle-invasive bladder cancer: a phase 1b trial. *Nat Med.* 2025 Jan;31(1):176-188. doi: 10.1038/s41591-024-03324-9. Epub 2024 Nov 9. PMID: 39521884; PMCID: PMC12302721.

13- Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O, Traets JJH, Qiao X, van der Leun AM, Lubeck Y, Seignette IM, Smit LA, Willems SM, van den Brekel MWM, Dirven R, Baris Karakullukcu M, Karssemakers L, Klop WMC, Lohuis PJFM, Schreuder WH, Smeele LE, van der Velden LA, Bing Tan I, Onderwater S, Jasperse B, Vogel WV, Al-Mamgani A, Keijser A, van der Noort V, Broeks A, Hooijberg E, Peeper DS, Schumacher TN, Blank CU, de Boer JP, Haanen JBAG, Zuur CL. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2021 Dec 22;12(1):7348. doi: 10.1038/s41467-021-26472-9. PMID: 34937871; PMCID: PMC8695578.

14- Durm G, Mamdani H, Althouse S, Perkins S, Jabbour SK, Ganti AK, Jalal S, Chesney J, Naidoo J, Hrinchenko B, Fidler MJ, Leal TA, Feldman L, Fujioka N, Hanna NH. Randomized phase II study of consolidation immunotherapy with nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone following concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer (NSCLC): Big Ten Cancer Research Consortium LUN16-081. *J Immunother Cancer.* 2025 Jul 15;13(7):e010316. doi: 10.1136/jitc-2024-010316. PMID: 40664454; PMCID: PMC12265819.

15- Eichhorn ME, Niedermaier B, Charoentong P, Klotz LV, Baum P, Griffio R, Allgäuer M, Stenzinger A, Bischoff H, Schneider MA, Christopoulos P, Haberkorn U, Heußel CP, Savai R, Roberti MP, Zoernig I, Jäger D, Herth F, Thomas M, Winter H, Eichhorn F. Neoadjuvant anti-programmed death-1 immunotherapy by pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: results of the NEOMUN trial. *J Immunother Cancer.* 2025 Aug 4;13(8):e011874. doi: 10.1136/jitc-2025-011874. PMID: 40759442; PMCID: PMC12323522.

16- Mattes MD, Eubank TD, Almubarak M, Wen S, Marano GD, Jacobson GM, Ma PC. A Prospective Trial Evaluating the Safety and Systemic Response From the Concurrent Use of Radiation Therapy with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2021 Jul;22(4):268-273. doi: 10.1016/j.clcc.2021.01.012. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33608212; PMCID: PMC8310528.

17- Moran JA, Adams DL, Edelman MJ, Lopez P, He J, Qiao Y, Xu T, Liao Z, Gardner KP, Tang CM, Lin SH. Monitoring PD-L1 Expression on Circulating Tumor-Associated Cells in Recurrent Metastatic Non-Small-Cell Lung Carcinoma Predicts Response to Immunotherapy With Radiation Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2022 Dec;6:e2200457. doi: 10.1200/PO.22.00457. PMID: 36516370; PMCID: PMC10166406.

18- Xing P, Wang M, Zhao J, Zhong W, Chi Y, Xu Z, Li J. Study protocol: A single-arm, multicenter, phase II trial of camrelizumab plus apatinib for advanced nonsquamous NSCLC previously treated with first-line immunotherapy. *Thorac Cancer*. 2021 Oct;12(20):2825-2828. doi: 10.1111/1759-7714.14113. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34409776; PMCID: PMC8520805.

19- Song X, Xiong A, Wu F, Li X, Wang J, Jiang T, Chen P, Zhang X, Zhao Z, Liu H, Cheng L, Zhao C, Wang Z, Pan C, Cui X, Xu T, Luo H, Zhou C. Spatial multi-omics revealed the impact of tumor ecosystem heterogeneity on immunotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with bispecific antibody. *J Immunother Cancer*. 2023 Feb;11(2):e006234. doi: 10.1136/jitc-2022-006234. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2023 Jul;11(7):e006234corr1. doi: 10.1136/jitc-2022-006234corr1. PMID: 36854570; PMCID: PMC9980352.

20- Lordick F, Mauer ME, Stocker G, Cella CA, Ben-Aharon I, Piessen G, Wyrwicz L, Al-Haidari G, Fleitas-Kanonnikoff T, Boige V, Lordick Obermannová R, Martens UM, Gomez-Martin C, Thuss-Patience P, Arrazubi V, Avallone A, Shiu KK, Artru P, Brenner B, Buges Sanchez C, Chau I, Lorenzen S, Daum S, Sinn M, Merelli B, van Grieken NCT, Nilsson M, Collienne M, Giraut A, Smyth E. Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric and oesophagogastric junction cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1): European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1707 VESTIGE study. *Ann Oncol*. 2025 Feb;36(2):197-207. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.829. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39542422.

21- Wang L, Luo Y, Ren S, Zhang Z, Xiong A, Su C, Zhou J, Yu X, Hu Y, Zhang X, Dong X, Meng S, Wu F, Hou X, Dai Y, Song W, Li B, Wang ZM, Xia Y, Zhou C. A Phase 1b Study of

Ivonescimab, a Programmed Cell Death Protein-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Bispecific Antibody, as First- or Second-Line Therapy for Advanced or Metastatic Immunotherapy-Naive NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2024 Mar;19(3):465-475. doi: 10.1016/j.jtho.2023.10.014. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37879536.

22- Pan QZ, Zhao JJ, Liu L, Zhang DS, Wang LP, Hu WW, Weng DS, Xu X, Li YZ, Tang Y, Zhang WH, Li JY, Zheng X, Wang QJ, Li YQ, Xiang T, Zhou L, Yang SN, Wu C, Huang RX, He J, Du WJ, Chen LJ, Wu YN, Xu B, Shen Q, Zhang Y, Jiang JT, Ren XB, Xia JC. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) plus bevacizumab (anti-VEGF-A antibody) with or without adoptive cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Apr 3;9(1):79. doi: 10.1038/s41392-024-01788-2. PMID: 38565886; PMCID: PMC10987514.

23- Cancer.org. How Immunotherapy Works. American Cancer Society, 2024.

24-Nature Scientific Reports. Comparative effectiveness of targeted therapy vs. immunotherapy across driver-mutated tumors. 2025.

25-PubMed 40265009. Adjuvant immunotherapy outcomes in resected NSCLC: meta-analysis. 2025.

26-Annals of Oncology. Adjuvant immunotherapy trials in solid tumors: updated outcomes. 2024.