

Saúde

Revista Brasileira de

ISSN 3085-8089

vol. 1, n. 8, 2025

... ARTIGO 6

Data de Aceite: 09/10/2025

AVANÇOS NA TERAPIA-ALVO E IMUNOTERAPIA EM TUMORES SÓLIDOS PEDIÁTRICOS

Pedro Henrique de Oliveira Lima Miranda

Instituição de Ensino de Origem: Universidade Para o Desenvolvimento do Estado do Pantanal (UNIDERP). Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil
ORCID: 0009-0002-7638-6950

Deborah Aparecida Petrechen Holovka

Instituição de Ensino de Origem: Centro Universitário Ingá- UNINGÁ. Maringá, PR.
ORCID: 0009-0003-2860-8384

Maria Fernanda Prevital Garcia

Instituição de Ensino de Origem: Universidade Para o Desenvolvimento do Estado do Pantanal (UNIDERP). Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil
ORCID: 0009-0001-1947-6055



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Geovanna Souza Azevedo

Instituição de Ensino de Origem: Faculdade Zarns – Itumbiara, GO.
ORCID:0009-0007-7798-8618

Lucas Schafer Dahlke

Instituição de Ensino de Origem: Faculdade Morgana Potrich – Av. Três, Setor Mundinho – Centro, Mineiros – GO.
ORCID:0000-0002-3685-8928

Carolina Vieira Gonçalves Borges

Instituição de Ensino de Origem: Universidade Presidente Antônio Carlos – UNITPAC- Araçuina
ORCID: 0009-0009-5947-5485

Bruna Marinelli Rodrigues

Instituição de Ensino de Origem: Residência de Radioterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM-UNIFESP)
LATTES: 0084909832542554

RESUMO: Introdução: Os tumores sólidos pediátricos representam um desafio clínico significativo, exigindo estratégias terapêuticas capazes de equilibrar eficácia oncológica e segurança a longo prazo. Os avanços recentes em terapias-alvo e imunoterapias têm transformado o manejo dessas neoplasias, promovendo uma abordagem mais personalizada e baseada em mecanismos moleculares específicos. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura nas bases PubMed, SciELO e LILACS, abrangendo o período de 2019 a 2025. Incluíram-se estudos originais, revisões sistemáticas e ensaios clínicos em acesso livre que abordassem o uso dessas terapias em tumores sólidos pediátricos. Os dados foram extraídos e sintetizados de forma descritiva, conforme as diretrizes do PRISMA 2020. **Resultados:** Doze estudos preencheram os critérios de inclusão. As terapias-alvo mostraram benefícios em subgrupos com mutações específicas, como ALK, NTRK e BRAF, apresentando respostas clínicas relevantes e boa tolerabilidade. A imunoterapia, especialmente com o uso de anticorpos monoclonais, inibidores de checkpoint e células CAR-T, demonstrou potencial promissor em tumores refratários, ainda que limitada por desafios relacionados ao microambiente tumoral e à variabilidade imunológica pediátrica. **Conclusão:** As terapias-alvo e imunoterapias representam uma nova fronteira na oncologia pediátrica, oferecendo perspectivas de tratamento mais eficazes e menos tóxicas. O futuro do campo depende da integração entre pesquisa molecular, ensaios clínicos multicêntricos e políticas de acesso equitativo às terapias de precisão.

Palavras Chave: Terapia-Alvo; Imunoterapia; Tumores Sólidos Pediátricos; Oncologia de Precisão; Células CAR-T; Medicina Translacional.

INTRODUÇÃO

Os tumores sólidos pediátricos representam um grupo heterogêneo de neoplasias que diferem significativamente dos tumores em adultos quanto à biologia molecular, comportamento clínico e resposta terapêutica [1,2]. Apesar dos avanços nas terapias convencionais — como cirurgia, quimioterapia e radioterapia —, a sobrevida global em alguns subtipos, como neuroblastoma de alto risco, sarcomas e tumores do sistema nervoso central, permanece limitada [3]. Além disso, a toxicidade cumulativa das abordagens tradicionais pode gerar sequelas irreversíveis, comprometendo o crescimento, o desenvolvimento e a qualidade de vida de longo prazo [4]. Esse cenário tem impulsionado a busca por terapias mais seletivas e menos tóxicas, capazes de direcionar o tratamento às características moleculares específicas do tumor.

Nos últimos anos, a compreensão aprofundada dos mecanismos genéticos e imunológicos que sustentam a oncogênese pediátrica abriu caminho para a medicina de precisão [5,6]. As terapias-alvo, que atuam sobre vias moleculares específicas — como mutações em ALK, NTRK, BRAF e PDGFR —, têm se mostrado promissoras em tumores refratários e recidivados [7]. Paralelamente, a imunoterapia emergiu como uma das maiores revoluções na oncologia pediátrica, com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais, inibidores de checkpoint imunológico e células T geneticamente modificadas (CAR-T) [8]. Essas estratégias visam restaurar ou potencializar a resposta imune antitumoral, superando os mecanismos de evasão utilizados pelas células malignas.

Apesar do entusiasmo, a transposição bem-sucedida da imunoterapia para o contexto pediátrico ainda enfrenta desafios relevantes, como a escassez de antígenos tumorais específicos, a imunossupressão do microambiente tumoral e a limitada representatividade de crianças em ensaios clínicos [9,10]. No entanto, resultados encorajadores em estudos recentes demonstram que a combinação entre terapias-alvo e imunoterápicas pode potencializar a eficácia e reduzir a resistência tumoral [11,12]. Dessa forma, compreender os avanços e limitações dessas abordagens é fundamental para o desenvolvimento de protocolos personalizados, mais eficazes e menos agressivos na oncologia pediátrica contemporânea.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo analisar os avanços recentes na terapia-alvo e na imunoterapia aplicadas aos tumores sólidos pediátricos, destacando os principais mecanismos de ação, alvos moleculares, classes farmacológicas e resultados clínicos obtidos em estudos experimentais e ensaios clínicos. Buscar-se-á discutir as perspectivas futuras da integração entre abordagens imunoterápicas e terapias-alvo dentro da oncologia de precisão, enfatizando as oportunidades e os desafios que ainda limitam sua aplicação ampla na prática clínica pediátrica [1,5,8].

METODOLOGIA

Esta revisão foi conduzida conforme as recomendações do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [13]. A busca sistemática foi realizada nas bases de dados Pub-

Med, SciELO e LILACS, entre setembro e outubro de 2025, utilizando os descritores: “immunotherapy”, “targeted therapy”, “solid tumors”, “pediatric oncology”, e “precision medicine”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que abordassem o uso de terapias-alvo e/ou imunoterapias em tumores sólidos pediátricos, publicados em acesso livre (free full text) no período de 2019 a 2025. Excluíram-se estudos envolvendo exclusivamente neoplasias hematológicas, relatos de caso isolados, e artigos sem disponibilidade integral do texto.

A seleção foi realizada em duas etapas: (1) triagem de títulos e resumos; (2) leitura integral dos textos elegíveis. As informações extraídas incluíram: tipo de estudo, população, intervenção, alvo molecular, desfechos clínicos e limitações metodológicas. A síntese dos dados foi feita de forma descritiva e comparativa, considerando a heterogeneidade dos estudos e a natureza emergente das terapias avaliadas.

RESULTADOS

A busca identificou 198 registros, dos quais 32 foram analisados em texto completo. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 12 estudos foram incluídos na síntese final. A maioria das publicações foi recente (2019–2025) e concentrou-se em revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase I/II e estudos translacionais. Observou-se predominância de publicações oriundas dos Estados Unidos (41,6%) e Europa (33,3%), refletindo o eixo predominante da pesquisa em terapias moleculares pediátricas. Os tumores mais abordados foram neuroblastoma, osteossarcoma, rabdomiossarcoma e

gliomas de alto grau, seguidos por tumores de partes moles e sarcomas de Ewing [1–12].

A síntese dos dados revelou que as terapias-alvo e as imunoterapias constituem as frentes mais dinâmicas da oncologia pediátrica moderna. Os estudos analisados destacaram ganhos clínicos relevantes, especialmente em casos refratários ou metastáticos, com redução de toxicidade e melhora de sobrevida livre de eventos em subgrupos específicos.

Terapias-alvo identificadas

Oito dos doze estudos incluídos abordaram o uso de terapias-alvo, centradas em vias moleculares específicas de proliferação e sinalização celular. Os alvos mais frequentes foram ALK, BRAF, NTRK, PDGFR, mTOR e EGFR, cujas mutações estão envolvidas em mecanismos de oncogênese pediátrica. Entre os fármacos avaliados, destacaram-se crizotinibe, lorlatinibe, dabrafenibe, larotrectinibe, entrectinibe e everolimo, que demonstraram eficácia em diferentes tipos de tumores [2,5,7]. O lorlatinibe, por exemplo, obteve resposta objetiva em mais de 30% dos pacientes com neuroblastoma ALK-mutado refratário, enquanto o larotrectinibe apresentou respostas superiores a 75% em tumores NTRK-positivos, incluindo sarcomas e gliomas [3,4].

Além dos desfechos clínicos, vários estudos apontaram melhoria no perfil de segurança e tolerabilidade dessas drogas, quando comparadas aos protocolos quimioterápicos convencionais. O uso de inibidores de mTOR (como everolimo) em sarcomas recidivados demonstrou prolongamento da estabilidade tumoral, com eventos adversos predominantemente grau 1–2 [6]. No entanto, a literatura enfatiza que a eficá-

cia das terapias-alvo depende fortemente da caracterização molecular precisa e da implementação de painéis genômicos pediátricos para seleção adequada dos candidatos [9]. Esse ponto reforça a importância da onco-genômica aplicada e da ampliação do acesso ao sequenciamento de nova geração (NGS) em centros pediátricos.

Imunoterapia em tumores sólidos pediátricos

Sete estudos incluídos exploraram o papel da imunoterapia no tratamento de tumores sólidos pediátricos, com ênfase em anticorpos monoclonais, inibidores de checkpoint imunológico e terapias celulares. O anticorpo anti-GD2 (dinutuximabe) destacou-se como a imunoterapia mais consolidada, aumentando significativamente a sobrevida livre de eventos em neuroblastoma de alto risco quando combinado à isotretinoína [8]. Ensaios clínicos com pembrolizumabe e nivolumabe também mostraram segurança em pacientes pediátricos com tumores refratários, embora as taxas de resposta completa ainda sejam modestas [9].

Recentemente, estudos pré-clínicos e de fase I têm avaliado CAR-T cells direcionadas a B7-H3, GD2 e HER2, mostrando evidências de regressão tumoral parcial em gliomas e sarcomas [10,11]. Apesar do potencial, desafios importantes persistem — como o microambiente tumoral imunossupressor, a heterogeneidade da expressão antigênica e o risco de neurotoxicidade associada às células CAR-T. Ainda assim, os dados sugerem que a imunoterapia representa uma via promissora e adaptável, particularmente quando integrada a estratégias moleculares personalizadas.

Combinações terapêuticas e

resultados clínicos

Três estudos analisaram estratégias combinadas entre terapias-alvo e imunoterapias, evidenciando efeitos sinérgicos significativos na modulação tumoral [7,11,12]. A associação entre inibidores de ALK e anti-GD2, por exemplo, aumentou a citotoxicidade mediada por linfócitos NK em modelos de neuroblastoma, enquanto a combinação de inibidores de MEK com bloqueadores de PD-1/PD-L1 favoreceu a infiltração de linfócitos T e a reversão parcial da resistência imune tumoral [12]. Tais resultados reforçam a hipótese de que terapias combinadas podem amplificar a resposta imune antitumoral sem aumentar substancialmente os eventos adversos.

Contudo, a maioria dos estudos nessa linha ainda se encontra em fase pré-clínica ou em ensaios de fase I, com amostras pequenas e curto seguimento, o que limita a extrapolação dos resultados. A ausência de protocolos padronizados para dosagem, sequência terapêutica e tempo de exposição também foi apontada como um fator limitante. Apesar disso, os autores destacam que a integração racional de imunoterapia e terapia-alvo tende a se consolidar como a principal tendência futura, sobretudo em tumores pediátricos refratários a múltiplas linhas de tratamento [10–12].

DISCUSSÃO

Evidencia-se o crescimento exponencial da oncologia de precisão pediátrica, sustentada por uma transição paradigmática do tratamento empírico para abordagens biomolecularmente orientadas. As terapias-alvo, ao inibirem vias específicas de sinalização celular, e as imunoterapias, ao restaurarem a capacidade do sistema imune de reconhe-

cer e eliminar células tumorais, configuram o eixo central dessa revolução terapêutica [1,2]. Essa transformação reflete não apenas avanços farmacológicos, mas também uma redefinição do entendimento fisiopatológico dos tumores sólidos na infância, incorporando o papel do microambiente tumoral, da expressão gênica e da plasticidade imunológica [3,4].

Entre as terapias-alvo, os estudos incluídos nesta revisão destacam uma evolução significativa na estratificação molecular, com o sequenciamento genético permitindo a identificação de mutações em ALK, BRAF, NTRK e mTOR, entre outras [5,6]. Fármacos como lorlatinibe, dabrafenibe e larotrectinibe demonstraram benefícios clínicos duradouros em subgrupos definidos, especialmente em tumores ALK-positivos e NTRK-rearranjados [7]. O que reforça a importância da caracterização genômica precoce no processo diagnóstico, visto que a sensibilidade terapêutica depende da correspondência entre o alvo molecular e o agente farmacológico. No entanto, a escassez de plataformas genômicas acessíveis em países de baixa e média renda limita a implementação ampla dessas terapias [8,9].

Em relação à imunoterapia, os resultados apontam avanços expressivos, sobretudo em tumores refratários. O anticorpo anti-GD2 (dinutuximabe) continua sendo o pilar imunoterápico consolidado na pediatria, com impacto comprovado na sobrevida livre de eventos em neuroblastoma de alto risco [10]. Ainda assim, os inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e nivolumabe, têm apresentado respostas parciais em estudos isolados, sugerindo que o microambiente tumoral infantil, menos inflamatório e com menor carga mutacional, pode reduzir a imunogenicida-

de das células malignas [11]. Nesse contexto, emergem as terapias celulares avançadas, como as CAR-T direcionadas a B7-H3 e GD2, que têm demonstrado potencial promissor em tumores de sistema nervoso central e sarcomas [12].

Apesar dos avanços, há barreiras significativas à consolidação clínica dessas estratégias. Entre elas destacam-se a heterogeneidade molecular intra e intertumoral, a baixa representatividade pediátrica em ensaios clínicos, e a toxicidade imunomediada ainda não completamente compreendida em organismos em desenvolvimento [9,13]. Outro desafio relevante é o custo elevado dos fármacos e a complexidade logística das terapias celulares, que dificultam sua incorporação em sistemas públicos de saúde. A ausência de biomarcadores preditivos validados e a resistência adquirida a terapias-alvo também limitam a durabilidade das respostas [8,14].

A integração entre terapia-alvo e imunoterapia surge como estratégia racional para superar essas limitações. Estudos recentes mostram que a inibição de vias de sinalização oncogênica pode aumentar a expressão de antígenos tumorais e melhorar a infiltração de linfócitos T, potencializando a ação imunoterápica [10,12]. Essa sinergia farmacológica é promissora, mas exige delineamentos metodológicos robustos para avaliar sua segurança e eficácia. Modelos pré-clínicos já demonstraram que o bloqueio simultâneo de MEK e PD-1 reduz o crescimento tumoral em sarcomas pediátricos, sem aumento significativo de toxicidade [11]. Tais achados sustentam a necessidade de ensaios clínicos integrativos, com desenho adaptativo e monitoramento imunogenômico em tempo real.

Em perspectiva, futuramente a oncologia pediátrica deverá ser guiada pela integração entre biologia de sistemas, imunologia e genômica funcional. A incorporação de tecnologias como single-cell RNA sequencing, aprendizado de máquina e perfis multi-ômicos permitirá identificar alvos terapêuticos específicos e prever padrões de resposta individualizados [13,15]. Além disso, o desenvolvimento de CAR-T de nova geração, dotadas de mecanismos de autorregulação e capacidade de evasão de imunossupressão tumoral, poderá expandir significativamente o espectro de aplicabilidade em tumores sólidos [16].

Assim, a consolidação da terapia-alvo e da imunoterapia em tumores sólidos pediátricos representa não apenas uma inovação farmacológica, mas um marco na personalização do tratamento oncológico infantil. O avanço dependerá da integração entre pesquisa translacional, ensaios clínicos multicêntricos e políticas de acesso equitativo, permitindo que os benefícios dessas terapias alcancem efetivamente a população pediátrica global [12,15,16].

CONCLUSÃO

Os avanços obtidos nas últimas décadas em terapia-alvo e imunoterapia revolucionaram o tratamento dos tumores sólidos pediátricos, introduzindo abordagens mais específicas, menos tóxicas e potencialmente mais eficazes que os métodos convencionais. A incorporação de fármacos que atuam sobre vias moleculares específicas, aliada à utilização de estratégias imunológicas inovadoras, representa uma mudança significativa no paradigma da oncologia pediátrica.

Apesar dos resultados promissores, ainda existem limitações importantes a serem superadas. A escassez de estudos clínicos, o custo elevado das novas terapias e a necessidade de infraestrutura especializada dificultam a implementação ampla dessas abordagens. O futuro da área depende da integração entre pesquisa translacional, ensaios multicêntricos bem como políticas públicas que favoreçam o acesso equitativo às terapias de precisão, garantindo que os benefícios científicos se traduzam em impacto real sobre a sobrevivência e a qualidade de vida das crianças e adolescentes com câncer.

Referências

1. Casey, D. L., et al. (2020). Immunotherapy of pediatric solid tumors: Treatments at a crossroads. *Frontiers in Oncology*. Recuperado de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7058412/>
2. Bertacca, I., Pegoraro, F., Tondo, M., & Favre, C. (2023). Targeted treatment of solid tumors in pediatric precision oncology. Recuperado de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10196192/>
3. Gupta, A., et al. (2021). Immunotherapies for pediatric solid tumors: A targeted review. Recuperado de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8613512/>
4. Marayati, R., et al. (2019). Immunotherapy in pediatric solid tumors — A systematic review. *Cancers*, 11(12). Recuperado de <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/12/2022>
5. Vonderhaar, E. P., et al. (2023). Targeted immune activation in pediatric solid tumors. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1202169/full>

6. Forrest, S. J., et al. (2018). Precision medicine in pediatric oncology. Recuperado de <https://europepmc.org/article/pmc/pmc5770114>
7. Beyond Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy. (2022). Recuperado de <https://europepmc.org/article/med/35880942>
8. Implementation of a Pediatric Oncology Precision Medicine Clinic to Personalize Approaches for Diagnosing and Treating Solid Tumors. (2025). *Oncology Research*, 33(8), 1895–1908. <https://doi.org/10.32604/or.2025.065547>
9. Pediatric precision oncology: “better three hours too soon”. (2023). *Frontiers in Oncology*. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1279953/full>
10. Kopp, L. M., et al. (2015). Targeted immunotherapy for pediatric solid tumors. *Journal of Molecular Medicine*, 93(10). Recuperado de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4839383/>
11. Vonderhaar, E. P., et al. (2023). Targeted immune activation in pediatric solid tumors. *Frontiers in Immunology*. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1202169/full>
12. Guzmán, G., et al. (2023). CAR-T Therapies in Solid Tumors: Opportunities and Challenges. [Revisão acessível via Europe PMC]. Recuperado de <https://europepmc.org/article/med/36853475>