

Avances científicos y tecnológicos en la lucha contra el cáncer

Scientific and technological advances in the fight against cancer

OLIVEIRA, Itana Nogueira de Araújo

Discente de Medicina. ORCID 0000-0001-5250-9704.

SUCAR, Kenia Alves Ribeiro

Discente de Medicina. ORCID 0000-0003-1610-0244.

FREITAS, Priscila Angélica Alves Silva

Discente de Medicina. ORCID 0000-0002-6995-4895.

MASSONI, Ana Carolina Ferreira

Discente de Medicina. ORCID 0000-0002-8213-3303.

NOGUEIRA, Érika Vasconcelos de Albuquerque

Discente de Medicina. ORCID 0000-0003-3967-2384.

COSTA, Isis Caroline Coelho

Discente de Medicina. ORCID 000-0003-2746-1053.

ZACHARIAS, Maria Eduarda de Sousa

Discente de Medicina. ORCID 0000-0002-5571-8517.

SANTOS, Izabele de Cassia Ribeiro

Discente de Medicina. ORCID 0000-0001-8127-8300.

DOS SANTOS, Rafaela Lopes Perreira

Discente de Medicina. ORCID 0000-0002-4644-8308.

DOS SANTOS, Laís Oliveira

Discente de Medicina. ORCID 0000-0003-1205-0278.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central del Paraguay
Núcleo de Investigación Internacional en Ciencias Médicas
Ciudad Del Este, Alto Paraná, Paraguay

RESUMEN

En el contexto oncológico, en las últimas décadas, debido a los desarrollos técnico-científicos y médicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de tumores, fue posible aumentar significativamente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Este artículo tiene como objetivo mejorar los avances científicos y tecnológicos en la lucha contra el cáncer, basado en una revisión de la literatura. En cuanto al universo actual del tratamiento del cáncer, la inmunoterapia, la terapia CAR-T, la terapia dirigida y la hipnoterapia se destacan como tratamientos innovadores contra el cáncer, que buscan efectos terapéuticos, biopsicosociales y menores en los pacientes ya sea por efectos adversos o daño a las células sanas.

PALABRAS CLAVE: Oncología, Tratamiento, Paciente, Inmunoterapia Oncológica.

ABSTRACT

Cancer is one of the most common diseases of our era. It is not surprising that in recent decades, much research in health science, technology, and biomedicine has focused on this medical specialty. In the oncological context, in recent decades, due to technical-scientific and medical developments in the prevention, diagnosis and treatment of tumors, it has been possible to significantly increase the survival and quality of life of patients. What once seemed impossible in cancer research is now a reality thanks to technological innovations that have led to the discovery of ways to find, visualize, understand, and treat cancer. This article aims to improve scientific and technological advances in the fight against cancer, based on a review of the literature. Regarding the current universe of cancer treatment, immunotherapy, CAR-T CELL therapy, targeted therapy and hypnotherapy stand out as innovative treatments against cancer, which seek therapeutic, biopsychosocial and minor effects in patients either due to adverse effects or damage to healthy cells. Immunotherapy, alvo therapy (or alvo drugs) and CAR T cells are part of the new generation of therapies that are considered revolutionary in cancer treatment. Hypnotherapy is the use of hypnosis to treat a medical or psychological disorder or problem. All physical symptoms can be reduced through the use of hypnotic techniques in medicine, such as pain, eating disorders, nausea, and vomiting.

KEYWORDS: Oncology, Cancer Treatment, Oncology Patient, Oncology Immunotherapy, Oncology Therapy.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más comunes de nuestra era. No es de extrañar que en las últimas décadas muchas investigaciones en ciencia, tecnología de la salud y biomedicina se hayan centrado en esta especialidad médica. Sus aplicaciones facilitan desde un diagnóstico precoz de la enfermedad, que puede salvar vidas, a cómo afrontar el tema del cáncer o cómo atacar únicamente las células cancerígenas y no las de alrededor (1).

Durante las últimas dos décadas, el número total de personas diagnosticadas con cáncer casi se ha duplicado, de alrededor de 10 millones en 2000 a 19,3 millones en 2020. Hoy,

una de cada cinco personas en todo el mundo desarrolla cáncer en su vida. Las proyecciones sugieren que la cantidad de personas diagnosticadas con cáncer aumentará aún más en los próximos años y será casi un 50% más alta en 2040 que en 2020 (2).

Lo que antes parecía imposible en la investigación oncológica ahora es realidad gracias a las innovaciones tecnológicas que llevaron al descubrimiento las formas de encontrar, visualizar, entender y tratar el cáncer. La exploración y el uso de estas técnicas permitirán acelerar el avance contra el cáncer. Al diseñar su plan de tratamiento, los factores más importantes que se deben tomar en cuenta son el tipo de cáncer y su localización. Los especialistas en cáncer que lo atienden también tomaron en cuenta su estado de salud general y sus preferencias personales (3).

Para delinear la base subyacente de la evasión inmunitaria del cáncer y diseñar inmunoterapias eficaces, es esencial comprender cómo interactúa el cáncer con el sistema inmunitario. La evidencia acumulada durante la última década de modelos de ratones y pacientes humanos con cáncer ha demostrado la importancia del sistema inmunitario para reconocer y eliminar las células malignas. El sistema inmunológico también juega un papel crítico en la progresión del tumor. Esta doble función mediante la cual el sistema inmunitario puede suprimir y/o promover el crecimiento del cáncer se denomina inmunoedición del cáncer y consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape (4).

En los últimos años, la terapia en medicina oncológica ha visto dos cambios dramáticos. Primero, los avances en la comprensión de las anomalías genéticas llevaron al descubrimiento de varios tumores que causan mutaciones con el consiguiente desarrollo de diferentes terapias dirigidas. En segundo lugar, una mejor comprensión de la interacción entre las células tumorales y el sistema inmunitario dio lugar al campo ahora más amplio de la inmunooncología y por consiguiente el desarrollo de las inmunoterapias, que actualmente se están probando para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Además, tenemos la aparición de otras terapias que se dice que son prometedoras, como la terapia Cart-Cell y la hipnosis (5).

La inmunoterapia, la terapia Alvo (o fármacos alvos) y las células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR) forman parte de la nueva generación de terapias que se consideran revolucionarias en el tratamiento del cáncer.

Finalmente, también tenemos la hipnosis, según la definición actual de la Asociación Americana de Psicología, la hipnosis es un estado de conciencia que involucra atención enfocada y conciencia periférica reducida, caracterizado por una mayor capacidad de respuesta a la sugestión. Es un estado de ánimo o un tipo de comportamiento generalmente inducido por un procedimiento conocido como inducción hipnótica, que suele estar compuesto por una serie de instrucciones y sugestiones preliminares. El uso de la hipnosis con fines terapéuticos se conoce como “hipnoterapia”. Las personas que son hipnotizadas suelen reportar cambios de conciencia, anestesia, analgesia, entre otros (6).

Dado lo anterior, el objetivo de este trabajo es conocer los avances científicos y tecnológicos en la lucha contra el cáncer.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Investigación bibliográfica, que consiste en la revisión de la literatura relacionada con el tema abordado. En la investigación científica y técnica existen varias alternativas, generalmente complementarias para obtener los datos y la información requeridos; uno de ellos es la pesquisa bibliográfica. Esta tiene como objetivo conocer las diferentes formas de aporte que se han llevado a cabo sobre un tema o fenómeno determinado. Generalmente, el levantamiento de la bibliografía se realiza en bibliotecas públicas, universidades y, especialmente, en colecciones virtuales de Internet. La búsqueda de literatura relevante sirve de base para la investigación (7).

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

El concepto de que el sistema inmunitario puede reconocer y controlar el crecimiento tumoral se remonta a 1893, cuando William Coley utilizó bacterias vivas como estimulante inmunitario para tratar el cáncer, pero el entusiasmo por la inmunoterapia contra el cáncer se ha atenuado debido a la limitada eficacia clínica. Esta eficacia limitada se debe a la capacidad de las células tumorales para evadir el reconocimiento y la eliminación por parte del sistema inmunitario, lo que les permite establecerse en el huésped. En las últimas décadas, ha habido un gran avance en la comprensión de cómo el cáncer evade el sistema inmunitario, que a su vez ofrece nuevas formas de detener la evasión inmunitaria del cáncer a favor de la eliminación de las células cancerosas (8).

El éxito clínico reciente de la terapia inmunológica, que usa anticuerpos bloqueadores contra el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y muerte programada 1 (PD-1), y por células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR), representa el resultado de esfuerzos para inclinar la balanza a favor del sistema inmunológico en la eliminación de las células cancerosas. Los ensayos clínicos han demostrado su potencial para salvar vidas; como tal, la “inmunoterapia contra el cáncer” fue nombrada revelación científica en el año 2013. Además, el éxito de estas terapias ilustra la importancia de una decodificación inmunológica cuidadosa para una traducción clínica exitosa en el tratamiento del cáncer (9).

La terapia alvo es un tipo de terapia innovadora y específica que beneficia a los pacientes con cáncer, donde se observan resultados relativamente significativos y satisfactorios, demuestra ser eficiente en la regresión tumoral y en la disminución de la progresión del cáncer a una posible metástasis, mejora la calidad de vida del paciente tratado, tiene menos efectos secundarios y una metodología terapéutica más humanizada (10).

Ya la inmunoterapia, por su parte, para el tratamiento del cáncer es una modalidad en desarrollo, con algunos puntos a ser revisado por el potencial de acción del tratamiento en diferentes tipos de tumores, pero con el avance de la investigación ha demostrado su relevancia en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer actualmente uno de los temas más importantes entre investigadores (11).

La inmunoterapia incluye tratamientos que actúan de diferentes maneras, algunos estimulan el sistema inmunológico del cuerpo de una manera muy general, mientras que otros ayudan al sistema inmunológico a atacar específicamente células cancerosas. Se ha demostrado que la inmunoterapia es más eficaz en algunos tipos de cáncer, como melanoma, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, solo por nombrar algunos. En los dos últimos años se ha demostrado que la asociación de la inmunoterapia con quimioterapia tradicional o con otras terapias dirigidas asociadas puede ser incluso más eficaz que la inmunoterapia aislada (12).

La innovación científica conocida como Terapia Cart T Cell se define como una revolución del tratamiento del cáncer. Producidas en laboratorio, las células CART T (quiméricas del receptor de antígeno) consisten en realizar una inmunoterapia utilizando los linfocitos T del propio paciente, no obstante, modificados, fortificados y agudizados, con receptores destinados a localizar las células tumorales, atacarlas y destruirlas, sin causar daños en el organismo del paciente como en otras medidas. Luego de la reprogramación de estas células, el paciente será sometido a una infusión, donde el tratamiento realmente empezará (13).

Los principales mecanismos por los cuales los tumores evitan la destrucción por parte del sistema inmunitario incluyen la modulación negativa de los componentes de las máquinas de procesamiento y presentación de antígenos; reclutamiento de células inmunitarias supresoras, como células T reguladoras, células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y macrófagos asociados a tumores; producción de factores solubles asociados con la inmunosupresión, como TGF-β e IL-10; y regulación al alza de ligandos para receptores co-inhibidores que modulan negativamente la actividad de TIL, como el ligando-1 de muerte programada (PD-L1) (14).

Veglia y Gabriellovich revisan los desarrollos recientes en el papel de las MDSC en el cáncer. Explican que, además de la inmunosupresión, las MDSC pueden apoyar directamente el crecimiento tumoral y la metástasis. También analizan los problemas más pertinentes de las MDSC y destacan cómo estas células pueden utilizarse clínicamente como factores de pronóstico y como dianas terapéuticas. La elucidación de los mecanismos subyacentes a la regulación inmunitaria del cáncer ha sido fundamental para el éxito reciente del sistema inmunitario. La terapia utiliza anticuerpos que bloquean CTLA-4 y PD-1 y detalla cómo los nuevos estudios sobre los mecanismos subyacentes a la evasión inmune del cáncer podrían conducir a formas de identificar tratamientos innovadores y efectivos para encontrar la mejor manera de tratar a los pacientes con cáncer (15).

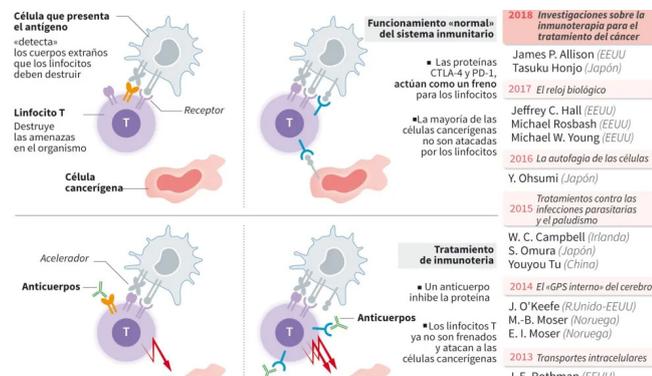


Figura 1: La inmunoterapia

Fuente: AFP. ¿La inmunoterapia reemplazará un día la quimioterapia en la lucha contra el cáncer? (16).

La figura 1 demuestra el mecanismo de acción de la inmunoterapia en la lucha contra el cáncer. Hoy, la inmunoterapia “está en pleno auge, es quizás la vía más importante descubierta recientemente para tratar el cáncer.

La investigación en el campo de la inmunoterapia avanza hacia la mejora de la relación riesgo-beneficio de la terapia, con el fin de mitigar la toxicidad preservando o reforzando su eficacia. Así, se han investigado nuevos linfocitos T CAR para correlacionar la seguridad con su eficacia y esto implica el desarrollo de tecnología switch para crear linfocitos T que expresen más de un CAR, lo que disminuye la capacidad de inhibición por parte del CAR de las células tumorales de las respuestas antitumorales del sistema inmunitario. Otra posibilidad es la creación de linfocitos T con CAR que reconozcan dos receptores, lo que puede conducir a un aumento en las tasas de respuesta y la durabilidad de estas mismas respuestas, evitando la pérdida de antígenos por mecanismos de escape del tumor (16). El futuro del desarrollo de TCA se muestra en la Figura 2.

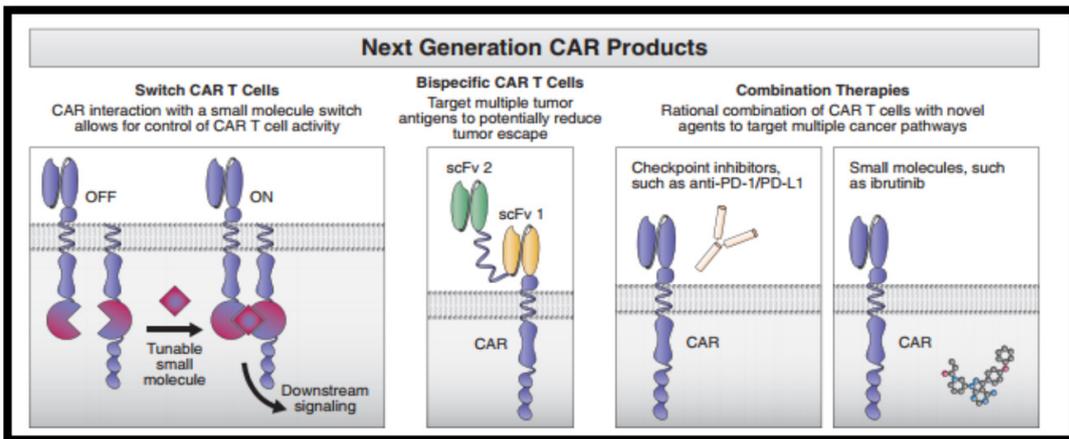


Figura 2: Next Generation Car Products.

Fuente: La importancia de la inmunoterapia en el futuro del tratamiento del cáncer Documento Definitivo (18).

La terapia CAR es al mismo tiempo terapia celular, terapia génica e inmunoterapia. Una de ellas es la infusión de células T alteradas en laboratorio que expresan un receptor de antígeno quimérico en su membrana celular. Este receptor tiene un dominio de unión al objetivo externo diseñado para reconocer un antígeno tumoral específico y un dominio de activación interno responsable de activar las mismas células cuando CAR-T se une a su objetivo. Los de segunda y tercera generación tienen dominios adicionales que mejoran la respuesta inmunitaria. El procedimiento más común en la terapia con células CAR-T comienza con la extracción de las propias células T del paciente, un proceso llamado leucoféresis. Luego, ellas se modifican genéticamente para expresar un CAR y se expanden *in vitro*. Finalmente, las células CAR-T se infunden en el paciente, listas para combatir el tumor. Los ensayos clínicos han mostrado altas tasas de remisión, hasta el 94%, en los cánceres más graves. Este hecho es particularmente impresionante considerando que la mayoría de los ensayos clínicos CAR-T reclutan pacientes con cáncer que no han respondido a muchos, sino a todos los otros tratamientos disponibles. El estudio ha recibido mucha atención porque es

una terapia innovadora, con excelentes resultados en casos donde ninguna otra terapia la ha tenido y porque es una inmunoterapia basada en el propio sistema inmunológico del paciente. Actualmente se están realizando numerosos estudios para desarrollar más terapias CAR-T, mejores y con menos efectos adversos (17).

Otro avance en el tratamiento del cáncer es la terapia dirigida. Se centra en la lucha específica contra las células tumorales, dirigiendo la acción de las drogas exclusivamente para ellos, reduciendo así, sus actividades sobre las células sanas y también los efectos secundarios. El fármaco tiene un objetivo determinado, como alguna molécula específica de la célula tumoral, inhibiendo una proteína o alguna vía de señalización (18).

La diferencia de la quimioterapia que ataca las células sin distinción, combatiendo el cáncer, pero al mismo tiempo mata las células sanas, la terapia dirigida usa medicamentos que son desarrollados para bloquear el crecimiento y la proliferación de células tumorales, causando el menor daño posible a las células sanas.

La terapia dirigida ha sido la principal estrategia de investigación que busca definir regímenes terapéuticos más efectivos y menos tóxicos en el tratamiento de enfermedades como el cáncer. En la Figura 3 a continuación se representan ejemplos de terapia contra dianas moleculares de gran importancia en oncología (19).

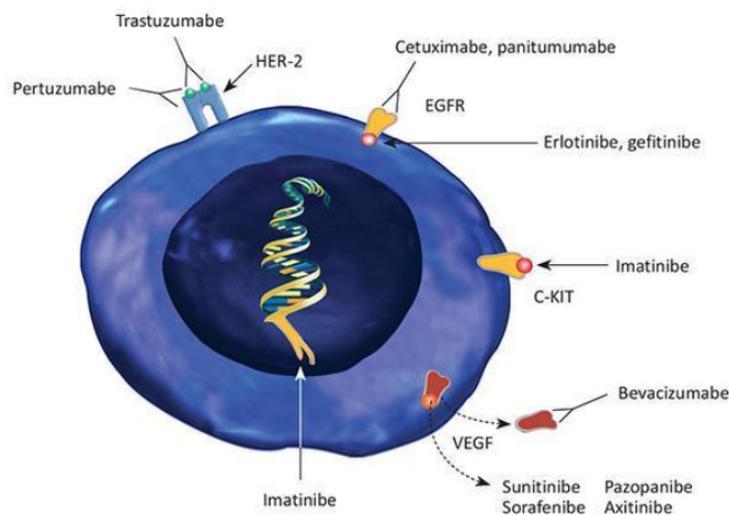


Figura 3: Ejemplo de terapia.

Fuente: Instituto Vencer o Cáncer (22).

En el creciente cambio de paradigma en concepto de salud, con una comprensión del ser humano más allá de sus aspectos fisiológicos, la comprensión del cuidado y la enfermedad evolucionan y empiezan a plantearse incluso otros procesos como perturbación energética, en la que los síntomas son un reflejo de las cuestiones asimiladas por el ser, basado en el paradigma vitalista u holístico, basado en investigaciones y estudios de la física cuántica. En esta transformación de modelos, la Organización Mundial de la Salud comenzó a reco-

nocer. En el creciente cambio de paradigma en concepto de salud, con una comprensión del ser humano más allá de sus aspectos fisiológicos, la comprensión del cuidado y la enfermedad evolucionan y empiezan a plantearse incluso otros procesos como perturbación energética, en la que los síntomas son un reflejo de las cuestiones asimiladas por el ser, basado en el paradigma vitalista u holístico, investigaciones y estudios de la física cuántica. En esta transformación de modelos, la Organización Mundial de la Salud comenzó a reconocer las técnicas y prácticas tradicionales de otros modelos de atención a la salud que aborden un cuidado más amplio en el sentido biopsicosocial y espiritual, incluyendo hipnosis (20).

Aunque se rastrean prácticas identificadas como similares a la hipnosis, desde la antigüedad, el término hipnosis tiene su origen atribuido a James Braid (1785-1860), quien inicialmente lo consideró como una forma de “sueño nervioso”. Aunque “hipnotismo” se derivó de la antigua palabra griega “Hipnos” que significa dormir, más tarde llegó a comprender que la hipnosis no era sinónimo de sueño, sino un estado de conciencia, en alguna parte; entre la vigilia y el sueño, caracterizado por la atención enfocada y sostenida. La hipnoterapia es el uso de la hipnosis para tratar un trastorno o problema médica o psicológica (21).

Los usos en medicina y enfermería son muy similares, teniendo una gran aplicación en el tratamiento del cáncer, durante el embarazo y el parto, en el tratamiento de trastornos mentales como ansiedad y síndrome de pánico, en procedimientos quirúrgicos y en la reducción de los efectos secundarios postoperatorios, como la intensidad del dolor y necesidad de medicamentos para el dolor y las náuseas (22).

94

La hipnosis clínica se puede aplicar desde el inicio del tratamiento del cáncer. Cuanto antes se utilice la técnica, mejor será para el paciente. Todos los síntomas físicos pueden reducirse mediante el uso de técnicas hipnóticas, como el dolor, los trastornos alimentarios, las náuseas y los vómitos. También puede ayudar con problemas psicológicos. La hipnoterapia es un complemento importante para el tratamiento de la depresión, la ansiedad o las fobias (23).

El Dr. Herbert Benson, profesor de la Universidad de Harvard, en su libro “Timeless Healing – The Power and Biology of Belief” – The Biology of Belief – dice que “60% a 90% de los pacientes que buscan un médico en las clínicas tienen sus enfermedades debido a estrés físico y mental. También dice que la hipnoterapia es una gran salida cuando se trata del cáncer que es muy agresivo en los pacientes (24).

La actitud del paciente hacia el tratamiento del cáncer marca la diferencia. La mente influye directamente en los procesos físicos. Si el paciente tiene una mejor actitud mental y es capaz de sintonizar lo psicológico hacia sus objetivos, el tratamiento será más exitoso. Siempre somos conscientes de las personas que se han rendido a la enfermedad y han muerto rápidamente. En cambio, otros que tenían un diagnóstico muy avanzado, pero que lucharon y no se dejaron abatir, tuvieron resultados mucho mejores. El papel de la hipnosis es ayudar a estas personas que no pueden hacerlo solas, promoviendo técnicas para que ellos encuentren las respuestas dentro de sí mismos. El paciente es el autor de su cura (25).

4. CONSIDERACIONES FINALES

Debido a que es una enfermedad culturalmente estigmatizada, el cáncer a menudo se considera una sentencia de muerte. Pero desde un punto de vista científico, esto ya no es certero para las mujeres con cáncer de mama. Desde exámenes que evalúan la herencia del cáncer hasta tratamientos alternativos, como la inmunoterapia, la evolución de la ciencia y la tecnología ha ido ayudando en la calidad de vida y mayores posibilidades de curación.

El avance y fortalecimiento en el diagnóstico temprano a través de la provisión de tratamiento y diagnóstico puede ayudar a los países a alcanzar metas en la lucha contra el cáncer. Actualmente, la posibilidad de curar el cáncer es alta cuando la enfermedad se diagnostica en una etapa temprana. El avance de las cirugías y técnicas de tratamiento han mejorado el pronóstico de los pacientes, reduciendo la mortalidad por la enfermedad. Hoy en día, no se trata solo de quimioterapia, radioterapia y cirugía, sino de mutaciones específicas que dirigen la individualización del tratamiento con terapias dirigidas, inmunoterapia, células Car T e incluso hipnosis.

El desarrollo científico-tecnológico, comprobado en las últimas décadas en el campo de la oncología, ha promovido aumento considerable en el campo del diagnóstico y tratamiento, teniendo actualmente la cura como objetivo en la mayoría de los cánceres diagnosticados. La investigación sobre el cáncer es un esfuerzo vasto y complejo que involucra a muchos investigadores de diferentes campos y disciplinas. Además del trabajo de los mismos, es de suma importancia la participación conjunta de pacientes y voluntarios sanos, sin los cuales la investigación sobre el cáncer no sería posible.

Se deben llevar a cabo más investigaciones para solidificar los conocimientos de la biología tumoral y para desentrañar nuevos mecanismos celulares y moleculares involucrados con la tumorigénesis, que van desde la investigación epidemiológica hasta la práctica clínica, con el objetivo final de desarrollar nuevas estrategias para el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

5. REFERENCIA

1. American Cancer Society; **Qué es el cáncer?** (2020) [Internet]. www.cancer.org. Acceso en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>
2. Organização Mundial da Saude. (2021) **Projeções do câncer**. Acceso en: 08.07.23. Acceso en: <https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021>
3. Cabral MP. Physis: (2019) **Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 29(3), e 290318, 2019.
4. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. (2011) **Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion**. Science. 2011;331(6024):1565–1570.
5. Oncologia. (2021). **O que é imunoterapia?** Acceso em: 22.10.22 Acceso en: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-que-e-imunoterapia/7957/922/>.

6. International journal of surgery case reports **Advancing Surgery through Shared Experience** [Internet]. [cited 2023 Jul 15]. Acceso en: https://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/723449?generatepdf=true
7. Elisabete M, Graziosi S, Eloin R, Fabio L, Nahas X.(2022) **Módulo Científico Pesquisa em Bases de Dados** [Internet]. Acceso en: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/modulo_cientifico/Unidade_13.pdf.
8. Drake G, Jaffee E, Pardoll DM.(2006) **Mechanisms of immune evasion by tumors.** *Adv Immunol.* 2006;90:51–81.
9. Couzin-Frankel J.(2013) **Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy.** *Science.* 2013;342(6165):1432–1433.
10. UEM(2023) **Vista do Principais Tratamentos Utilizados no Combate ao Câncer De Mama: UMA REVISÃO DE LITERATURA** [Internet]. *Periodicos.uem.br.* 2023. Acceso en: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51538/751375149160>.
11. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM.(2006) **Mechanisms of immune evasion by tumors.** *Adv Immunol.* 2006;90:51–81.
12. Freire, D. (2019). **Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer.** *Cienc. Cult.* vol.71 no.4 São Paulo. /10.21800/2317-66602019000400006
13. Zhang L, Song Y, Liu D.(2018) **CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies.** *J Hematol Oncol.* 2018 Mar;11(1):41.
14. Liu, Z. et al.(2022) **Glucocorticoid signaling and regulatory T cells cooperate to maintain the hair-follicle stem-cell niche.** *Nature Immunology,* v. 23, p. 1086-1097, 2022
15. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI.(2021) **Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity.** *Nat Rev Immunol.* 2021 Aug;21(8):485-498. doi: 10.1038/s41577-020-00490-y. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33526920; PMCID: PMC7849958.
16. AFP. **¿La inmunoterapia reemplazará un día la quimioterapia en la lucha contra el cáncer?** (2018) [Internet]. *El Universo.* 2018 [cited 2023 Jul 15]. Acceso en : <https://www.eluniverso.com/larevista/2018/10/01/nota/6980879/inmunoterapia-reemplazara-dia-quimioterapia-lucha-contra-cancer/>
17. Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A.(2017) **Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL.** *Leuk Lymphoma* [Internet]. 55 2017;0(0):1–12. Acceso en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2017.1387905>
18. Filipa M, Gonçalves F.(2017) **A importância da imunoterapia no futuro do tratamento oncológico** Documento Definitivo [Internet]. 2017. Acceso en: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36152/1/MICF_Marta_Goncalves.pdf
19. Khalil DN, Smith EL, BrentJens RJ, Wolchok JD.(2016) **The future of cancer treatment: Immunomodulation, CARs and combination immunotherapy.** *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(5):273–90.
20. Instituto Oncoguia. (2015) **A Terapia Alvo em Oncologia de Precisão - Instituto Oncoguia.** 2015. Acceso en: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo/7210/840/>. Acceso em: 25.10.2022.

21. American Cancer Society. (2017) **Chemotherapy for Breast Cancer** Acceso en: <<https://www.cancer.org/cancer/breastcancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>>. Acceso em: 24 dez. 2022.
22. Terapia-alvo(2014) **Instituto Vencer o Câncer** [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 14]. Acceso en: <https://vencercancer.org.br/o-que-e-cancer/tipos-de-tratamento/terapia-alvo/>
23. Queiroz, M.S. (2000) **O itinerário rumo às medicinas alternativas: uma análise em representações sociais de profissionais da saúde**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 363-375, abr./jun. 2000
24. Gauld, A. (1992). **A history of hypnotism**. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press. Acceso en: https://www.researchgate.net/publication/25443609_A_History_of_Hypnotism.
25. Kekecs, Z; Nagy, T; Varga, K.(2014) **A eficácia das técnicas sugeridas na redução dos efeitos pós-operatórios: uma metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Anestesia e analgesia: dezembro de 2014 - volume 119 - edição 6 - p 1407-1419. Acceso en: https://journals.lww.com/anesthesiaanalgesia/Fulltext/2014/12000/The_Effectiveness_of_Suggestive_Techniques_in.28.asp x. Acceso: 11 de octubre de 2020.
26. Integra Comunicações Estratégicas.(2022) **A hipnose na luta contra o câncer**. Publicado em maio de 2022.
27. OMNI Brasil.(2023) **O paciente é autor da sua cura**. Acceso em 25.10.22. Acceso en: <https://omnihypnosis.com.br/omni-brasil/>