



TRATAMENTO PERSONALIZADO NO MANEJO DO CÂNCER DE PULMÃO: AVANÇOS NA TERAPIA-ALVO E IMUNOTERAPIA

Data da submissão: 22/09/2024

Data de publicação: 22/10/2024

Mateus Rodrigues Linhares

Graduando em Medicina
Universidade de Rio Verde, campus Goiânia (UNIRV)
E-mail: mateusrlinhares781@gmail.com

Júlia Camargo Gonçalves Cunha

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: juhcgcl103@gmail.com

Gustavo Lopes Ferreira

Graduando em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: 547ferreira@gmail.com

Leticia Aparecida de Souza

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: leticia.biofarmed@gmail.com

Laura Magalhães de Souza

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: Lauramagalhaessouza@hotmail.com

Stefane Oliveira Batista

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: stefanelirio@gmail.com

Anna Clara Oliveira Barbosa

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: annaclara.ob@hotmail.com

Heloene Aparecida Sousa Machado

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: heloenemachado@gmail.com

Hendrega Nadyne de Oliveira Santos

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya



E-mail: hendrega_nadynne@hotmail.com

Leandra Lemes Lopes

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: lopeslemesleandra@gmail.com

Caio Victor Andrade Rezende

Graduando em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: caiobasandrade@gmail.com

Ana Luiza Cardoso Beckman

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: analuizacardosobeckman@hotmail.com

Fernanda Paula Atavila

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: nandapatavila@gmail.com

Marília Andrade Gomes Lourenço

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: marylyaandrade@hotmail.com

Alyne Louyse Batista Gomes

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: louysealyne23@gmail.com

Ariane Gomes Duvale

Graduada em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: ariane_agd@hotmail.com

RESUMO

O câncer de pulmão é uma das neoplasias mais letais, apresenta desafios importantes, especialmente no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), que corresponde a 85% dos casos. A medicina personalizada, com terapias-alvo como inibidores de tirosina quinase (TKIs), e a imunoterapia, tem revolucionado o manejo da doença, e os TKIs como gefitinibe e osimertinibe atuam em mutações específicas, como EGFR, enquanto inibidores de PD-1/PD-L1, como pembrolizumabe, ativam o sistema imunológico. Assim, apesar dos avanços, a resistência terapêutica e os efeitos colaterais permanecem como desafios, e a combinação de terapias-alvo e imunoterapia oferece soluções promissoras. Dessa forma, com o crescente corpo de literatura sobre o tratamento personalizado do CA de pulmão, foi possível a realização de uma revisão integrativa de literatura por meio da plataforma pubmed, com seleção e análise criteriosa dos artigos, a fim de analisar as



evidências atuais sobre o manejo personalizado e os avanços na terapia-alvo e imunoterapia. Nesta revisão foi identificado que a integração de terapias-alvo e imunoterapia no câncer de pulmão destaca avanços no tratamento personalizado. Logo, terapias-alvo, como inibidores de EGFR (gefitinibe, osimertinibe) e ALK (crizotinibe), demonstram eficácia em pacientes com mutações específicas, prolongando a sobrevida livre de progressão (SLP). Ademais, a resistência adquirida, como a mutação T790M, requer inibidores de terceira geração, e a imunoterapia, com inibidores de PD-1/PD-L1 (nivolumabe, pembrolizumabe), reativa o sistema imunológico, mostrando eficácia em tumores com alta expressão de PD-L1. Portanto, desafios como efeitos colaterais e resistência terapêutica persistem, exigindo abordagens mais personalizadas e integradas.

Palavras-chave: Câncer de Pulmão. Terapia Alvo. Imunoterapia. Medicina. Personalizada. Marcadores Moleculares.



1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão, reconhecido como uma das neoplasias mais letais, continua a ser um dos principais desafios da oncologia moderna, com taxas alarmantes de mortalidade que refletem a complexidade e a heterogeneidade da doença. Compreendendo que o câncer de disseminação de não pequenas células (CPNPC) representa aproximadamente 85% dos casos apresentados, o tratamento desse tipo de câncer tem evoluído nas últimas décadas, especialmente com a introdução de abordagens de medicina personalizada. Portanto, este campo emergente visa adaptar os tratamentos às características moleculares individuais dos tumores, resultando em estratégias mais eficazes e com menos efeitos adversos (Schuler et al., 2023).

No que diz respeito às terapias-alvo, inibidores de tirosina quinase (TKIs) como gefitinibe, erlotinibe e osimertinibe se destacam pela sua capacidade de interrupção de vias moleculares cruciais para o crescimento e sobrevivência das células tumorais. Esses medicamentos atuam de forma seletiva, focando em células que apresentam mutações específicas, como o gene EGFR, que são responsáveis por um crescimento tumoral descontrolado, e essa estratégia oferece não apenas uma eficácia superior, mas também um perfil de efeitos colaterais mais favoráveis em comparação à terapia tradicional. A resistência adquirida, como a mutação, representa um desafio importante, mas inibidores de terceira geração, como o osimertinibe, apresentam resultados promissores na superação dessa resistência. Além do EGFR, os rearranjos genéticos em ALK e ROS1 também emergem como alvos terapêuticos relevantes no tratamento do CPNPC, e a fusão do gene ALK com outros genes, como EML4, gera proteínas oncogênicas que promovem o crescimento desregulado do tumor. Assim, a identificação de biomarcadores preditivos, como as mutações no EGFR e os rearranjos de ALK e ROS1, é crucial para direcionar o tratamento, permitindo que os oncologistas escolham os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiarem dessas intervenções (Walcher et al., 2020).

Além disso, a imunoterapia tem emergido como uma abordagem revolucionária no tratamento do câncer de pulmão. Os inibidores de PD-1 e PD-L1, como nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe, visam reativar o sistema imunológico, permitindo que as células T reconheçam e ataquem as células tumorais. Essa reativação do sistema imunológico tem mostrado resultados positivos em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes com CPNPC avançado, especialmente aqueles com alta expressão de PD-L1. Estudos clínicos, como o KEYNOTE-024 e IMpower110, demonstraram que a imunoterapia não só melhorou a SG, mas também pode ser combinada com quimioterapia para obter resultados ainda melhores. Apesar da eficácia promissora da imunoterapia, existem desafios importantes a serem enfrentados. Os efeitos



colaterais imunomediados (irAEs), resultantes da ativação excessiva do sistema imunológico, podem afetar diversos órgãos e sistemas, exigindo uma gestão cuidadosa. Além disso, a resistência à imunoterapia, que pode ser primária ou adquirida, levanta questões sobre a seleção adequada de pacientes e a necessidade de biomarcadores preditivos de resposta que possam orientar a decisão clínica (Xu et al., 2022).

Dessa maneira, a integração de terapias-alvo e imunoterapia representa um avanço significativo no campo da medicina personalizada, oferecendo uma combinação promissora para o tratamento do câncer de pulmão. Os avanços em testes moleculares possibilitaram a identificação de biomarcadores essenciais para a escolha terapêutica individualizada, permitindo que as intervenções sejam mais eficazes e personalizadas. Neste contexto, o uso de tecnologias como sequenciamento de próxima geração (NGS) e biópsias líquidas se destaca, pois essas ferramentas permitem a detecção de alterações genéticas em tempo real e monitoramento contínuo da resposta ao tratamento (Prete; Azzoli, 2020). Assim, por meio desta pesquisa, abordamos a importância da medicina personalizada no tratamento do câncer de pulmão, discutimos as terapias-alvo e a imunoterapia em detalhes, e destacamos os desafios e oportunidades que surgem na prática clínica. A busca pela personalização dos tratamentos, baseada em características genéticas e moleculares específicas dos pacientes, não apenas melhorou os resultados clínicos, mas também representou um passo crucial na evolução da oncologia moderna.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar os avanços recentes no tratamento personalizado do câncer de pulmão, com ênfase na aplicação de terapias-alvo e imunoterapias, destacando seu impacto na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as principais terapias-alvo utilizadas no tratamento personalizado do câncer de pulmão, destacando seus mecanismos de ação.
- Avaliar o papel da imunoterapia no manejo do câncer de pulmão, analisando sua eficácia, efeitos colaterais e desafios clínicos.
- Discutir a integração de terapias-alvo e imunoterapia no contexto da medicina personalizada, enfatizando os avanços nos testes moleculares e sua aplicação na escolha terapêutica individualizada.



3 METODOLOGIA

Para concretizar os objetivos traçados sobre o tratamento e manejo personalizado do câncer de pulmão, os avanços na terapia-alvo e imunoterapia, essa investigação empregou uma abordagem de revisão integrativa da literatura médica. O corpus documental foi composto por uma seleção criteriosa de artigos na base de dados PubMed, além de consultas a periódicos científicos especializados.

A estratégia de busca contou com a utilização dos descritores: “Lung cancer”; “Targeted Therapy”; “Immunotherapy”; “Personalized Medicine” e “Molecular markers”, através do operador booleano “AND”. Desta busca, totalizaram-se 30 artigos selecionados, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios para inclusão no estudo foram “free full text” que respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e publicados nos últimos 5 anos. O tipo de desenho de estudo incluído foi “integrative review”. Foram incluídos artigos escritos em inglês e português. A seleção foi realizada de forma independente por dois revisores, e qualquer discordância foi resolvida por consenso. A partir dos 30 artigos selecionados foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: artigos duplicados, artigos que abordavam de forma muito ampla a temática em questão, artigos sem aprofundamento científico sobre a terapia-alvo, imunoterapia e o manejo personalizado dos pacientes com câncer de pulmão. Em seguida, após a aplicação dos critérios de seleção, com base na leitura dos títulos, objetivos e resumos dos artigos, foram selecionados 16 artigos em que os objetivos respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados, onde posteriormente foram selecionados 10 artigos.

De acordo com o comitê de ética 466/2012 o seguinte trabalho não apresenta o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e não precisou de aprovação de um comitê de ética e pesquisa (CEP) para prosseguimento. Assim, os dados mencionados foram coletados dos artigos selecionados e com armazenamento correto, seguindo os requisitos éticos necessários de acordo com a lei.



4 RESULTADOS

4.1 INVESTIGAR AS PRINCIPAIS TERAPIAS-ALVO UTILIZADAS NO TRATAMENTO PERSONALIZADO DO CÂNCER DE PULMÃO, DESTACANDO SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

4.1.1 Mecanismos de Ação das Terapias-alvo no Câncer de Pulmão

- Inibidores de EGFR

As terapias-alvo, também conhecidas como inibidores de tirosina quinase (TKIs), foram realizadas com o objetivo de interromper vias moleculares específicas que desempenham papéis cruciais na manutenção, sobrevivência e disseminação de células tumorais. Diferentemente da terapia convencional, que atinge tanto células cancerosas quanto células normais em divisão, as terapias-alvo atuam de forma selecionada em células com lesões específicas, resultando em uma eficácia superior e em um perfil de efeitos colaterais mais benéficos. O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é uma proteína transmembranar que regula o crescimento, a sobrevivência e o bloqueio celular por meio da ativação de uma cascata de sinalização intracelular que envolve várias quinases. No câncer de pulmão, mutações ativadas no gene EGFR, particularmente deleções no éxon 19 e a mutação pontual L858R no éxon 21, levam à ativação constitutiva do receptor, resultando em crescimento celular descontrolado (Walcher et al., 2020).

Ademais, os inibidores de tirosina quinase de EGFR, como gefitinibe, erlotinibe e osimertinibe, bloqueiam a atividade da tirosina quinase intracelular do EGFR, inibindo sua autofosforilação e, conseqüentemente, interrompendo a ativação de vias de sinalização downstream, como a via RAS-RAF-MEK-ERK e a via PI3K-AKT-mTOR, que são essenciais para a terapêutica e sobrevivência das células tumorais. Assim, estudos mostram que pacientes com CPNPC que possuem lesões sensíveis no EGFR apresentam taxas de resposta aos TKIs de aproximadamente 60% a 80%, com uma sobrevida livre de progressão (SLP) significativamente prolongada, chegando a 12 meses em média. Apesar da eficácia inicial dos inibidores de EGFR, a resistência adquirida ao tratamento é quase significativa. A mutação T790M no domínio da tirosina quinase do EGFR é responsável por cerca de 50% dos casos de resistência adquiridos. Para superar essa barreira, o osimertinibe, um inibidor de terceira geração, foi desenvolvido e se mostrou eficaz em pacientes com a mutação T790M, proporcionando um tratamento adicional para aqueles que desenvolveram resistência aos TKIs de primeira geração (Wang et al., 2022).



- Inibidores de ALK e ROS1

Os rearranjos genéticos no gene ALK representam outro alvo terapêutico importante no câncer de pulmão. O gene ALK pode sofrer rearranjos que levam à fusão de ALK com outros genes, como o EML4, resultando em uma proteína de fusão oncogênica que tem atividade constitutiva de tirosina quinase, promovendo o crescimento tumoral desregulado. Inibidores de ALK, como crizotinibe, alectinibe e brigatinibe, inibem a atividade dessa proteína anômala, bloqueando a via de sinalização mediada por ALK e interrompendo o ciclo celular. Assim, estudos clínicos demonstram que pacientes com rearranjos de ALK respondem de maneira robusta aos inibidores de ALK, com taxas de resposta superiores a 70%, e uma sobrevida livre de progressão (SLP) em cerca de 10 a 12 meses. No entanto, a resistência adquirida também surge após cerca de um ano de tratamento, muitas vezes devido a mutações secundárias no domínio de ligação ao ATP da proteína ALK, exigindo o desenvolvimento de novos inibidores que podem superar essa resistência (Liu et al., 2023).

4.1.2 Resistência às Terapias-alvo

- Resistência aos Inibidores de EGFR

Portanto, embora as terapias-alvo tenham revolucionado o tratamento do câncer de pulmão, a resistência adquirida aos medicamentos é uma barreira significativa para eficácia a longo prazo. Essa resistência pode surgir de várias maneiras, incluindo a seleção de mutações secundárias no gene-alvo, a ativação de vias de escape alternativas ou a alteração do microambiente tumoral. A mutação T790M no gene EGFR é o principal mecanismo de resistência adquirido aos inibidores de EGFR de primeira geração, como o gefitinibe e o erlotinibe (Walcher et al., 2020). Sabe-se que essa alteração da mutação do sítio de ligação do fármaco no domínio tirosina quinase, impedindo que os inibidores de primeira geração se liguem de maneira eficaz ao receptor, e para superar essa resistência, o osimertinibe, um inibidor de EGFR de terceira geração, foi desenvolvido e demonstrado ser eficaz em pacientes que desenvolveram a mutação T790M após tratamento com inibidores de primeira linha. Dessa maneira, estudos clínicos demonstraram que o osimertinibe prolonga significativamente a sobrevida livre de progressão nesses pacientes, representando um avanço importante no manejo da resistência adquirida (Wang et al., 2022).

- Resistência aos Inibidores de ALK

De maneira semelhante aos inibidores de EGFR, os inibidores de ALK, como o crizotinibe e o alectinibe, também estão sujeitos à resistência adquirida, geralmente dentro de um ano de tratamento.



A resistência pode ser causada por alterações secundárias no domínio de ligação ao ATP da proteína ALK, bem como pela ativação de vias alternativas de sinalização, como a via PI3K- AKT. O desenvolvimento de inibidores de ALK de segunda e terceira geração, como o brigatinibe, tem sido eficaz em superar a resistência em muitos pacientes, proporcionando uma nova linha de tratamento para aqueles que desenvolveram resistência aos inibidores de geração de primeira (Wang et al., 2022).

4.1.3 O Futuro das Terapias-alvo no Câncer de Pulmão

À medida que os avanços na biologia molecular e na oncologia de precisão avançam a evoluir, novos alvos moleculares e biomarcadores estão sendo identificados, o que promete expandir ainda mais as espectros de terapias-alvo disponíveis para o câncer de pulmão. Por exemplo, mutações em genes como KRAS , BRAF e fusões em NTRK representam novos alvos potenciais para terapias-alvo. Inibidores de KRAS (como o sotorasibe) e de BRAF já estão em desenvolvimento e podem oferecer novas opções de tratamento para pacientes que atualmente não apresentam mutações-alvo tratáveis. Além disso, as terapias combinadas que são inibidores de tirosina quinase com imunoterapias, como inibidores de PD-1 e PD-L1 , estão sendo amplamente investigadas para melhorar a eficácia terapêutica e superar a resistência. Essas combinações têm o potencial de melhorar as respostas em pacientes que desenvolveram resistência a terapias-alvo isoladas. A combinação de inibidores de EGFR ou ALK com inibidores de PD-1 já demonstrada eficácia em estudos clínicos iniciais, e mais pesquisas estão em andamento para validar esses resultados (Walcher et al., 2020).

As terapias-alvo revolucionaram o tratamento do câncer de pulmão, especialmente em pacientes com lesões genéticas específicas, como EGFR , ALK e ROS1 . Esses tratamentos, que atuam interrompendo vias moleculares críticas para o crescimento e sobrevivência tumoral, oferecem uma abordagem terapêutica mais precisa e com menos efeitos adversos do que a quimioterapia tradicional. No entanto, o desenvolvimento de resistência adquirido aos inibidores de tirosina quinase continua sendo um desafio significativo, destacando a necessidade de novos inibidores de geração avançada e de híbridos terapêuticos que possam superar essa resistência. A identificação precoce e precisa dos biomarcadores moleculares, como as mutações em EGFR e os rearranjos em ALK e ROS1 , é fundamental para o sucesso das terapias-alvo. Com os avanços contínuos na pesquisa, novos alvos terapêuticos estão sendo identificados, e o futuro das terapias-alvo no câncer de pulmão parece promissor, com uma ênfase crescente na personalização do tratamento e na utilização de terapias combinadas para maximizar os resultados clínicos (Liu et al., 2023).



4.2 AVALIAR O PAPEL DA IMUNOTERAPIA NO MANEJO DO CÂNCER DE PULMÃO, ANALISANDO SUA EFICÁCIA, EFEITOS COLATERAIS E DESAFIOS CLÍNICOS

4.2.1 Eficácia da Imunoterapia no Câncer de Pulmão

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 1,8 milhão de mortes anualmente. Dentro dos subtipos de câncer de pulmão, o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa a grande maioria dos casos, cerca de 85%. Tradicionalmente, o tratamento do CPNPC envolve quimioterapia e radioterapia, que fornecia respostas limitadas e estavam associadas a efeitos colaterais graves. No entanto, nos últimos anos, o desenvolvimento de terapias mais precisas, como a imunoterapia, tem modificado o cenário de tratamento da doença (Xu et al., 2022).

A imunoterapia, especialmente com inibidores de pontos de verificação imunológica (Imune Checkpoint Inibidores - ICIs), como os inibidores de PD-1 e PD-L1, representa um marco significativo na evolução terapêutica do câncer de células. Essas terapias visam reativar o sistema imunológico para que este possa reconhecer e atacar células tumorais, superando a capacidade de evasão do sistema imunológico que muitos tumores possuem. Esse tipo de tratamento foi mostrado especificamente promissor no aumento da sobrevida em pacientes com câncer de pulmão avançado. Dessa forma, sabe-se que a imunoterapia com inibidores de PD-1 e PD-L1 revolucionou o tratamento do câncer de pulmão ao reverter os mecanismos de evasão imunológica que permitem o crescimento tumoral. A eficácia da imunoterapia tem sido observada principalmente em pacientes com câncer de células não pequenas (CPNPC) avançado e metastático, com um aumento significativo nas taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) (Lindsay et al., 2021).

Os inibidores de PD-1 (receptor de morte programado 1) e PD-L1 (ligante de PD-1) têm bloqueado uma via crítica de escape imune das células tumorais. Normalmente, a interação entre PD-1, expresso nas células T, e PD-L1, expresso nas células tumorais e em outras células do microambiente tumoral, inibe a visualização e visão das células T, impedindo que o sistema imunológico ataque o tumor. Os inibidores de PD-1/PD-L1 bloqueiam essa interação, permitindo que as células T sejam reativadas e ataquem as células cancerígenas. Ademais, vários inibidores de PD-1, como nivolumabe e pembrolizumabe, e inibidores de PD-L1, como atezolizumabe, foram aprovados para o tratamento do CPNPC em diferentes configurações, tanto como monoterapia quanto em combinação com quimioterapia. O nivolumabe foi o primeiro inibidor de PD-1 a ser aprovado para o tratamento de pacientes com CPNPC avançado, seguido por outros inibidores que demonstraram eficácia semelhante em estudos clínicos (Xu et al., 2022).



A combinação de inibidores de PD-1/PD-L1 com quimioterapia também tem sido uma estratégia eficaz para melhorar os resultados clínicos. No estudo KEYNOTE-189, a adição de pembrolizumabe à quimioterapia com platina e pemetrexede foi comprovada em uma sobrevida global significativamente maior em pacientes com CPNPC não escamosa, independentemente da expressão de PD-L1. Os pacientes tratados com a combinação tiveram uma taxa de sobrevida de 69,2% após 12 meses, em comparação com 49,4% para os que receberam apenas quimioterapia. Portanto, esses estudos destacam o papel essencial da imunoterapia no prolongamento da vida de pacientes com CPNPC avançado, especialmente aqueles com alta expressão de PD-L1 (Tanaka et al., 2021).

4.2.2 Efeitos Colaterais da Imunoterapia

Embora a imunoterapia tenha demonstrado grande eficácia, ela também está associada a uma variedade de efeitos colaterais, conhecidos como efeitos adversos imunomediados (irAEs), que são causados pela ativação prejudicial do sistema imunológico. Os irAEs podem afetar vários órgãos e sistemas do corpo, e sua gravidade varia de nível a circunstâncias potencialmente fatais, dependendo do paciente e do tipo de tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns da imunoterapia incluem sintomas cutâneos, como erupção cutânea e prurido, bem como manifestações gastrointestinais, como diarreia e colite. A colite imunomediada, embora rara, pode ser grave e, em alguns casos, levar à interrupção do tratamento. Além disso, os pacientes podem experimentar fadiga, vômito e sintomas graves, e o prurido e as erupções são frequentemente os primeiros sintomas relatados e podem ser tratados de forma eficaz com corticosteróides descritos ou sistêmicos. A diarreia e a colite, por outro lado, podem exigir a administração de corticosteróides sistêmicos para controlar a inflamação intestinal (Tanaka et al., 2021).

Entre os efeitos colaterais graves, a pneumonia causada pela imunoterapia é uma das complicações mais preocupantes e, em alguns casos, pode ser fatal se não for consumida e tratada precocemente. A incidência de pneumonia varia de acordo com o tipo de imunoterapia utilizada, mas estudos indicam que ocorre em cerca de 5% dos pacientes tratados com inibidores de PD-1/PD-L1. Outros efeitos colaterais graves incluem hepatite autoimune, endocrinopatias (como hipofisite e tireoidite), miocardite e nefrite. A hepatite imunomediada pode ser identificada por elevações nos níveis de transaminases hepáticas e pode exigir suspensão temporária ou permanente do tratamento, juntamente com o uso de imunossupressores. Além disso, a miocardite associada à imunoterapia, embora rara, tem alta taxa de mortalidade e requer monitoramento cardíaco contínuo em pacientes com fatores de risco. Casos severos podem necessitar de internação em unidade de terapia intensiva e uso



de imunossuppressores como corticoides de alta dose ou inibidores de calcineurina (Lindsay et al., 2021).

4.2.3 Desafios Clínicos no Uso da Imunoterapia

Embora a imunoterapia tenha demonstrado sucesso no tratamento do câncer de pulmão, sua aplicação na prática clínica enfrenta desafios consideráveis. Entre esses desafios estão a seleção adequada dos pacientes, a identificação de biomarcadores preditivos de resposta e o manejo da resistência ao tratamento. A expressão de PD-L1 é o principal biomarcador usado para prever uma resposta à imunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1. Pacientes com alta expressão de PD-L1 em células tumorais, geralmente definidas como uma expressão $\geq 50\%$, tendem a responder melhor ao tratamento. No entanto, a expressão do PD-L1 pode variar dentro das diferentes áreas do tumor e entre diferentes lesões no mesmo paciente, o que dificulta a avaliação precisa da expressão global do PD-L1 (Tanaka et al., 2021). Além disso, a imunoterapia tem eficácia limitada em pacientes com mutações em genes como EGFR e ALK. Estudos indicam que esses pacientes geralmente apresentam uma resposta reduzida aos inibidores de PD-1/PD-L1, uma vez que essas mutações estão associadas a uma menor inflamação tumoral e uma expressão menos robusta de PD-L1. A combinação de imunoterapia com terapias-alvo ou quimioterapia tem sido utilizada para superar essas limitações. A resistência à imunoterapia pode ser primária, quando o paciente não responde ao tratamento desde o início, ou adquirido, quando o tumor responde inicialmente, mas eventualmente progride. Os mecanismos de resistência incluem a perda de antígenos tumorais, a infiltração insuficiente de células T no microambiente tumoral e a ativação de vias imunossupressoras, como a via TGF- β . Para superar esses desafios, pesquisadores estão investigando mutações de imunoterapia com outros tratamentos, como inibidores de tirosina quinase (TKIs), que podem aumentar a resposta imune e prevenir o desenvolvimento de resistência (Tanaka et al., 2021).

Embora a expressão de PD-L1 seja o principal biomarcador utilizado atualmente, outros fatores estão sendo estudados para melhorar a previsão de resposta à imunoterapia. A carga mutacional tumoral (TMB) é um biomarcador promissor, já que tumores com alta carga mutacional tendem a produzir mais neoantígenos, tornando-os mais visíveis ao sistema imunológico. Estudos também indicam que a infiltração de células e a composição do microambiente tumoral são fatores importantes para determinar a eficácia da imunoterapia. O uso de análises multi-ômicas e sequenciamento de nova geração (NGS) pode ajudar a identificar assinaturas moleculares que preveem a melhor resposta à imunoterapia (Xu et al., 2022). A imunoterapia com inibidores de PD-1 e PD-L1 revolucionou o



tratamento do câncer de parto, proporcionando benefícios significativos em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para muitos pacientes. No entanto, esta modalidade terapêutica enfrenta desafios consideráveis, incluindo a gestão de efeitos colaterais imunomediados, a identificação de pacientes que mais se beneficiam do tratamento e a superação da resistência ao tratamento. Logo, à medida que mais biomarcadores são descobertos e as moléculas de terapias são refinadas, o futuro da imunoterapia no câncer de pulmão se mostra promissor, com a possibilidade de tratamentos ainda mais personalizados e eficazes. No entanto, o monitoramento contínuo dos pacientes e o manejo cuidadoso dos efeitos colaterais permanecem essenciais para garantir o sucesso a longo prazo dessas terapias (Xu et al., 2022).

4.3 DISCUTIR A INTEGRAÇÃO DE TERAPIAS-ALVO E IMUNOTERAPIA NO CONTEXTO DA MEDICINA PERSONALIZADA, ENFATIZANDO OS AVANÇOS NOS TESTES MOLECULARES E SUA APLICAÇÃO NA ESCOLHA TERAPÊUTICA INDIVIDUALIZADA

4.3.1 Terapias-Alvo no Câncer de Pulmão

A medicina personalizada, também conhecida como medicina de precisão, foi profundamente desenvolvida no tratamento do câncer, especialmente no câncer de pulmão, uma das neoplasias mais letais em todo o mundo. Nos últimos anos, a integração de terapias-alvo e imunoterapia tem fornecido abordagens terapêuticas mais eficazes, adaptadas às características moleculares individuais dos tumores dos pacientes. Esse avanço se desenvolve em grande parte na evolução dos testes moleculares, que permite a identificação de biomarcadores específicos, como alterações nos genes EGFR, ALK, ROS1, entre outros, assim como a expressão de proteínas como PD-L1. Esses marcadores moleculares são essenciais para a escolha entre terapias-alvo e imunoterapia, maximizando os resultados clínicos e minimizando os efeitos adversos (Prete; Azzoli, 2020).

As terapias-alvo têm como objetivo principal interferir diretamente em vias moleculares que promovem o crescimento e a proliferação descontrolada das células tumorais. Ao contrário da terapia tradicional, que atinge células saudáveis e cancerígenas indiscriminadamente, as terapias-alvo oferecem uma abordagem mais precisa, focada em alterações ou rearranjos genéticos específicos. Os avanços nos testes moleculares permitiram a identificação de mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que ocorrem em aproximadamente 10-15% dos pacientes com câncer de células não pequenas (CPNPC). Essas mutações são altamente responsivas a inibidores de tirosina quinase (TKIs) como o osimertinibe, que atua bloqueando a atividade anômala do receptor. Além das alterações no EGFR, os rearranjos nos genes ALK e ROS1 são outros alvos terapêuticos importantes.



Pacientes com essas alterações genéticas são tratados com inibidores como o crizotinibe , que têm demonstrado uma eficácia significativa ao bloquear a sinalização aberrante causada por essas fusões gênicas (Schuler et al., 2023). Apesar da eficácia inicial das terapias-alvo, a resistência adquirida é um desafio frequente. Por exemplo, no caso de pacientes tratados com inibidores de EGFR, a mutação T790M é uma das principais responsáveis pela resistência adquirida. Para esses pacientes, o osimertinibe , um inibidor de terceira geração, tem sido eficaz ao superar essa resistência. A resistência às terapias que bloqueiam ALK e ROS1 também ocorre com frequência, e a pesquisa continua a desenvolver novos inibidores de segunda e terceira geração para evitar esses mecanismos de resistência (Grenda et al., 2024).

4.3.2 Imunoterapia no Câncer de Pulmão

A imunoterapia, especialmente através de inibidores de PD-1/PD-L1, revolucionou o tratamento do câncer de pulmão, especialmente em pacientes sem mutações em EGFR ou ALK. Essas terapias funcionam reativando o sistema imunológico do paciente para que ele reconheça e ataque as células tumorais, superando a capacidade do tumor de evitar a resposta imune. O PD-1 é uma proteína expressa nas células T, que ao interagir com seu ligante PD-L1, expresso em células tumorais, inibe a ativação das células T e, portanto, uma resposta imune. Os inibidores de PD-1, como o nivolumabe e o pembrolizumabe , e de PD-L1, como o atezolizumabe , bloqueiam essa interação, permitindo que as células T destruam as células tumorais (Zeng; Chen, 2021). A eficácia da imunoterapia está diretamente relacionada à expressão de PD-L1 no tumor. Pacientes com alta expressão de PD-L1 têm maior probabilidade de responder ao tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1. No entanto, nem todos os pacientes com alta expressão de PD-L1 responderam à imunoterapia, indicando que outros fatores também influenciam a resposta. Além disso, os avanços recentes no campo da imunoterapia incluem o uso de técnicas como o sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq) , que permite uma compreensão mais detalhada das células presentes no microambiente tumoral e sua interação com as células imunológicas (Schuler et al., 2023).

4.3.3 Integração de Terapias-Alvo e Imunoterapia

A integração de terapias-alvo e imunoterapia representa uma abordagem promissora na medicina personalizada. Estudos clínicos recentes sugerem que a combinação dessas terapias pode aumentar a eficácia do tratamento, especialmente em pacientes com tumores resistentes a terapias isoladas. Uma área de pesquisa ativa envolve uma combinação de inibidores de PD-1/PD-L1 com



terapias-alvo para superar a resistência ao tratamento. Por exemplo, a combinação de osimertinibe com durvalumabe tem mostrado resultados promissores em estudos clínicos, oferecendo uma nova linha de tratamento para pacientes com mutações em EGFR que desenvolveram resistência aos TKIs. Além disso, uma combinação de imunoterapia com inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) tem sido explorada para melhorar a resposta imunológica ao tumor, uma vez que o VEGF desempenha um papel importante na supressão da resposta imune tumoral (Prete; Azzoli, 2020).

Embora as propriedades de terapias-alvo e imunoterapia tenham demonstrado potencial, ainda existem desafios significativos. Um dos principais obstáculos é o aumento do risco de toxicidade, uma vez que a ativação simultânea do sistema imunológico e a interferência nas vias moleculares críticas podem resultar em efeitos colaterais graves. Além disso, o custo elevado dessas terapias combinadas representa uma barreira para sua aplicação generalizada. A integração de terapias-alvo e imunoterapia no contexto da medicina personalizada representa um avanço significativo no tratamento do câncer de pulmão. Os testes moleculares desempenham um papel essencial na identificação de biomarcadores que orientam a escolha terapêutica, permitindo tratamentos mais eficazes e individualizados. Embora ainda existam desafios, como a resistência adquirida e os efeitos colaterais, a combinação dessas terapias promete melhorar as taxas de resposta e prolongar a sobrevida dos pacientes. À medida que novas tecnologias, como o scRNA-seq, continuarem a avançar, espera-se que novos alvos terapêuticos sejam específicos, permitindo uma abordagem ainda mais precisa e personalizada no tratamento do câncer de pulmão (Zeng; Chen, 2021).

5 CONCLUSÃO

Após o exposto, conclui-se que investigação sobre a integração de terapias-alvo e imunoterapia no manejo do câncer de pulmão revela uma evolução significativa no tratamento dessa neoplasia, permitindo abordagens personalizadas que buscam maximizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos. Este estudo teve como objetivo investigar quais as principais terapias-alvo utilizadas no tratamento do câncer de pulmão, destacando seus mecanismos de ação e biomarcadores preditivos de resposta, bem como avaliar o papel da imunoterapia e os desafios clínicos que ela apresenta.

As terapias-alvo, que incluem inibidores de EGFR, ALK e ROS1, apresentam resultados promissores, especialmente em pacientes com alterações específicas. O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é um alvo crucial, com aproximadamente 10-15% dos pacientes com mutações que conferem alta sensibilidade a inibidores de tirosina quinase (TKIs) como gefitinibe, erlotinibe e osimertinibe. A eficácia desses tratamentos é evidente nas altas taxas de resposta e no



prolongamento da sobrevida livre de progressão (SLP), que pode chegar a 12 meses em média. Entretanto, a resistência adquirida, especialmente com a mutação T790M, representa um desafio significativo, e o desenvolvimento de inibidores de terceira geração, como o osimertinibe, tem se mostrado.

Além disso, os rearranjos nos genes ALK e ROS1 são alvos terapêuticos igualmente importantes. A fusão do gene ALK com outros, como EML4, resulta em uma proteína oncogênica que promove o crescimento tumoral. Inibidores como crizotinibe, alectinibe e brigatinibe bloqueiam essa sinalização aberrante, resultando em altas taxas de resposta, muitas vezes superiores a 70%. Contudo, a resistência a esses tratamentos, muitas vezes resultante de mutações secundárias, exige o desenvolvimento. Dessa maneira, a identificação de biomarcadores preditivos é fundamental para o sucesso das terapias-alvo. Mutações em EGFR e rearranjos em ALK e ROS1 são essenciais para a seleção adequada dos pacientes, permitindo que os oncologistas façam tratamentos personalizados que melhoram significativamente os resultados clínicos. Estudos demonstram que a detecção precoce dessas alterações por meio de testes moleculares avançados, como sequenciamento de próxima geração (NGS) e biópsias líquidas, é crucial para melhorar o tratamento e aumentar as chances de sucesso terapêutico. O NGS, em particular, permite a análise de múltiplos genes simultaneamente, facilitando a identificação.

Por outro lado, a imunoterapia tem se destacado como uma abordagem revolucionária no tratamento do câncer de pulmão, especialmente para aqueles sem mutações em EGFR ou ALK. Os inibidores de PD-1 e PD-L1, como nivolumabe e pembrolizumabe, atuam reativando o sistema imunológico do paciente para reconhecer e atacar células tumorais, superando a capacidade do tumor de evitar uma resposta imune. A eficácia da imunoterapia está fortemente relacionada à expressão de PD-L1 no tumor, com pacientes que apresentam alta expressão respondendo de maneira mais favorável.

Logo, embora a imunoterapia tenha mostrado resultados promissores, ela também é acompanhada de efeitos colaterais imunomediados (irAEs), que podem variar de níveis a graves. Efeitos adversos, como erupções cutâneas, diarreia, pneumonia, hepatite autoimune, e endocrinopatias, desabilita monitoramento de cuidados e, em casos graves, o uso de imunossupressores. A gestão desses efeitos colaterais é crucial para garantir a continuidade do tratamento e o bem-estar do paciente. Os desafios clínicos associados ao uso da imunoterapia incluem a seleção de pacientes adequados e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta, sendo a expressão de PD-L1 o principal biomarcador utilizado. No entanto, a variabilidade na expressão de PD-L1 dentro do tumor pode



dificultar uma avaliação precisa. Além disso, pacientes com mutações em genes como EGFR e ALK tendem a apresentar respostas reduzidas à imunoterapia, o que indica a necessidade de uma abordagem mais holística e combinada para o tratamento do câncer de pulmão. Ademais, a resistência à imunoterapia é outro desafio significativo, podendo ser primária ou adquirida. Os mecanismos de resistência incluem a perda de antígenos tumorais, a infiltração insuficiente de células T no microambiente tumoral e a ativação de vias imunossupressoras, como a via TGF- β . Pesquisadores estão explorando modificações de imunoterapia com outros tratamentos, como inibidores de tirosina quinase (TKIs), na esperança de aumentar a resposta imunológica e prevenir o desenvolvimento de resistência.

Por fim, em relação às limitações desta pesquisa, deve-se considerar que o campo do câncer de pulmão está em constante evolução, e novos biomarcadores e terapias estão sendo constantemente descobertos. A variabilidade nas respostas dos pacientes às terapias e a presença de mecanismos de resistência que não são totalmente compreendidos representam desafios adicionais. Além disso, a eficácia das terapias-alvo e imunoterapia em especificações específicas ainda requer mais estudos para determinar os melhores protocolos de tratamento e maximizar os benefícios para os pacientes. Portanto, uma integração de terapias-alvo e imunoterapia na medicina personalizada representa um avanço significativo no tratamento do câncer de pulmão. A identificação de biomarcadores e a utilização de tecnologias de ponta, como o NGS e biópsias líquidas, são fundamentais para o sucesso da abordagem terapêutica individualizada. Com os avanços contínuos na pesquisa e desenvolvimento, esperamos que essas estratégias evoluam para proporcionar um tratamento ainda mais eficaz e seguro para os pacientes com câncer de pulmão.

Dedicamos este trabalho a todos os profissionais de saúde e pesquisadores comprometidos com o avanço do tratamento e manejo personalizado do paciente com câncer de pulmão, cujo trabalho árduo e dedicação têm contribuído para melhorar os resultados clínicos, prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.



REFERÊNCIAS

- GREENDA, A. *et al.* Transitioning to a Personalized Approach in Molecularly Subtyped Small-Cell Lung Cancer (SCLC). *Revista internacional de ciências moleculares*. 2024; (25):8.
- LINDSAY, C. R. *et al.* Carcinoma neuroendócrino de pulmão de grandes células: declaração de consenso do The British Thoracic Oncology Group e da Association of Pulmonary Pathologists. *Revista Britânica de Câncer*. 2021; (125): 6.
- LIU, S. Y. M. *et al.* Evidências emergentes e paradigma de tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas. *Hematol Oncol*. 2023; (16):1.
- PRETE, C. D.; AZZOLI, C. G. Câncer de pulmão de células não pequenas na era da medicina personalizada: testes moleculares que importam. *Revista médica de Rhode Island*. 2020; (103):3.
- SCHULER, M. *et al.* Tratamento personalizado para pacientes com câncer de pulmão. *Deutsches Ärzteblatt Internacional*. 2023; (120):17.
- TANAKA, I. *et al.* Estratégias imunoterapêuticas atuais visando o eixo PD-1/PD-L1 no câncer de pulmão de células não pequenas com mutações oncogênicas. *Revista internacional de ciências moleculares*. 2021; (23):1.
- WALCHER, L. *et al.* Células-tronco cancerígenas — origens e biomarcadores: perspectivas para terapias personalizadas direcionadas. *Revista Brasileira de Imunologia*. 2020; (11):1280.
- WANG, D. R. *et al.* Alvos terapêuticos e biomarcadores da imunoterapia tumoral: resposta versus não resposta. *Transdutor de sinal Target Ther*. 2022; (7):331.
- XU, L. *et al.* Imunoterapia para opacidades em vidro fosco múltiplas bilaterais: Um estudo exploratório para câncer de pulmão primário múltiplo sincrônico. *Revista Brasileira de Imunologia*. 2022; (13):100.
- ZENG, F. L.; CHEN, J. F. Aplicação de Inibidores de Ponto de Verificação Imunológico no Tratamento de Colangiocarcinoma. *Tecnologia em pesquisa e tratamento do câncer*. 2020; (20):153.