

## DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS-ALVO PERSONALIZADAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

### DEVELOPMENT OF PERSONALIZED TARGETED THERAPIES FOR THE TREATMENT OF LUNG CANCER

Iago Lucas dos Santos Ferreira<sup>1</sup>  
Luana Maria Pereira Galdino<sup>2</sup>  
Rita de Cássia Braga Gomes<sup>3</sup>  
Isabelle Salmaso Jannis<sup>4</sup>  
Gildenio Estevam Freire<sup>5</sup>  
Gabriel Andrade Silva Rodrigues<sup>6</sup>  
Beatriz Melo Ribeiro<sup>7</sup>  
Iris Beatriz Pinheiro de Oliveira Assunção<sup>8</sup>  
Solange Cavalcante Costa<sup>9</sup>  
Isabelle Teixeira Zambrzycki<sup>10</sup>

**RESUMO:** O desenvolvimento de terapias-alvo personalizadas para o tratamento do câncer de pulmão tem sido um campo de intensa pesquisa e inovação na oncologia contemporânea. Esta revisão integrativa explorou a evolução das terapias-alvo, destacando a importância dos biomarcadores genéticos na personalização do tratamento. Mutações nos genes EGFR, ALK, ROS1 e outros foram identificadas como determinantes críticos na resposta terapêutica, impulsionando o desenvolvimento de inibidores específicos de tirosina quinase e outras terapias direcionadas. Além disso, a combinação de terapias-alvo com imunoterapia emergiu como uma estratégia promissora para melhorar os resultados clínicos, embora desafios como resistência adquirida e acessibilidade às novas tecnologias persistam. A implementação bem-sucedida dessas terapias depende não apenas de avanços científicos contínuos, mas também de infraestruturas clínicas e políticas de saúde que apoiem a adoção generalizada de testes genéticos e o acesso equitativo aos tratamentos. Em conclusão, as terapias-alvo personalizadas representam um avanço significativo no tratamento do câncer de pulmão, oferecendo potencialmente melhores resultados clínicos e qualidade de vida para os pacientes afetados por essa doença complexa.

**Palavras-Chave:** Terapias-alvo. Câncer de pulmão. Biomarcadores. Genéticos.

<sup>1</sup> Hospital Estadual Dirceu Arcoverde.

<sup>2</sup> Unifipmoc.

<sup>3</sup> Universidade Veiga de Almeida.

<sup>4</sup> Unicesumar Maringá.

<sup>5</sup> Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

<sup>6</sup> Universidade Estadual do Maranhão.

<sup>7</sup> Universidade Estadual do Maranhão.

<sup>8</sup> Anhanguera Salvador.

<sup>9</sup> Universidade Estadual de Roraima.

<sup>10</sup> Universidad Privada Del Este.

**ABSTRACT:** The development of personalized targeted therapies for the treatment of lung cancer has been a field of intense research and innovation in contemporary oncology. This integrative review explored the evolution of targeted therapies, highlighting the importance of genetic biomarkers in the personalization of treatment. Mutations in the EGFR, ALK, ROS1 and other genes have been identified as critical determinants of therapeutic response, driving the development of specific tyrosine kinase inhibitors and other targeted therapies. Furthermore, the combination of targeted therapies with immunotherapy has emerged as a promising strategy to improve clinical outcomes, although challenges such as acquired resistance and accessibility to new technologies persist. The successful implementation of these therapies depends not only on continued scientific advances, but also on clinical infrastructures and health policies that support the widespread adoption of genetic testing and equitable access to treatments. In conclusion, personalized targeted therapies represent a significant advance in the treatment of lung cancer, potentially offering improved clinical outcomes and quality of life for patients affected by this complex disease.

**Keywords:** Targeted therapies. Lung cancer. Genetic biomarkers.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão permanece como uma das principais causas de mortalidade no mundo, representando um desafio significativo para a oncologia moderna. Compreender as complexidades biológicas e moleculares deste tipo de câncer é crucial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Estudos recentes têm evidenciado que o câncer de pulmão não é uma doença homogênea, mas sim uma coleção de subtipos com diferentes características genéticas e moleculares. Esse entendimento impulsiona a necessidade de abordagens terapêuticas mais direcionadas e personalizadas.

A terapia-alvo, uma modalidade de tratamento que utiliza agentes especificamente desenhados para interferir com moléculas envolvidas no crescimento e na progressão tumoral, tem mostrado um potencial promissor no combate ao câncer de pulmão. Diferentemente das terapias tradicionais, que afetam tanto células cancerígenas quanto células saudáveis, as terapias-alvo oferecem a vantagem de uma maior especificidade, reduzindo efeitos colaterais e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Identificar biomarcadores específicos e compreender a biologia do tumor são passos fundamentais para o sucesso dessas terapias.

Nos últimos anos, avanços tecnológicos em genômica e proteômica permitiram a identificação de diversas mutações e alterações moleculares que são características

do câncer de pulmão. Mutantes em genes como EGFR, ALK, e ROS<sub>1</sub>, entre outros, tornaram-se alvos primários para o desenvolvimento de inibidores específicos. Essas descobertas não só elucidaram mecanismos de oncogênese, mas também forneceram a base para a criação de medicamentos que são mais eficazes para pacientes com determinadas alterações genéticas.

Além dos inibidores de tirosina quinase (TKIs), que têm sido amplamente estudados e utilizados, outras abordagens terapêuticas estão sendo investigadas, incluindo a imunoterapia e a terapia gênica. A imunoterapia, que visa reforçar a resposta imunológica do corpo contra células tumorais, tem mostrado resultados encorajadores em casos de câncer de pulmão avançado. A combinação de diferentes modalidades de tratamento, adaptadas ao perfil molecular específico de cada paciente, representa a próxima fronteira no tratamento personalizado do câncer.

Por fim, a implementação de terapias-alvo personalizadas requer não apenas avanços científicos, mas também infraestruturas clínicas e regulatórias adequadas para suportar testes genéticos de rotina e o desenvolvimento de novos fármacos. O futuro do tratamento do câncer de pulmão dependerá de uma abordagem integrada que combine pesquisa de ponta, prática clínica e políticas de saúde pública, garantindo que os benefícios das terapias-alvo sejam acessíveis a todos os pacientes que deles necessitem.

## METODOLOGIA

A revisão integrativa é um método de pesquisa que permite a síntese de conhecimentos dispersos sobre um tema específico, proporcionando uma visão abrangente e atualizada do estado da arte. Para o desenvolvimento de terapias-alvo personalizadas no tratamento do câncer de pulmão, a metodologia de revisão integrativa foi estruturada seguindo os seguintes passos:

1. **Formulação da Questão de Pesquisa:** Inicialmente, foi formulada uma questão de pesquisa clara e objetiva, focada nos aspectos fundamentais das terapias-alvo para o câncer de pulmão, considerando variáveis como biomarcadores genéticos, tipos de terapias disponíveis e impacto clínico.
2. **Busca e Seleção de Estudos:** Realizou-se uma busca sistemática da literatura em bases de dados relevantes, como PubMed, Scopus e Web of Science,

utilizando termos controlados e palavras-chave relacionadas ao tema. Foram incluídos estudos que abordassem tanto aspectos básicos da biologia molecular quanto ensaios clínicos e revisões sistemáticas sobre terapias-alvo no câncer de pulmão.

3. **Critérios de Inclusão e Exclusão:** Estabeleceram-se critérios claros para a seleção dos estudos, incluindo idioma (publicações em inglês, português e espanhol), ano de publicação (últimos 10 anos), tipo de estudo (ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas) e relevância para o tema proposto.

4. **Extração e Análise dos Dados:** Os dados relevantes foram extraídos dos estudos selecionados, incluindo informações sobre características dos pacientes, tipos de terapias-alvo utilizadas, biomarcadores identificados, resultados clínicos e desafios enfrentados na implementação das terapias personalizadas.

5. **Síntese dos Resultados:** Realizou-se uma síntese qualitativa e, quando apropriado, quantitativa dos resultados encontrados nos estudos revisados. Isso permitiu identificar padrões emergentes, lacunas de conhecimento e tendências na pesquisa de terapias-alvo para o câncer de pulmão.

6. **Interpretação e Discussão:** Os resultados foram interpretados à luz das teorias e conceitos pertinentes, discutindo-se implicações clínicas, científicas e sociais das terapias-alvo personalizadas. Foram destacadas as limitações dos estudos revisados e propostas direções futuras para a pesquisa e desenvolvimento nesse campo.

## RESULTADOS

Os resultados da revisão integrativa revelaram avanços significativos no desenvolvimento de terapias-alvo personalizadas para o tratamento do câncer de pulmão. A análise dos estudos revisados demonstrou uma diversidade de biomarcadores genéticos identificados como determinantes na resposta terapêutica e na progressão da doença. Entre os mais destacados estão mutações nos genes EGFR, ALK, ROS1 e BRAF, que têm sido alvos principais para terapias direcionadas com inibidores específicos de tirosina quinase.

Além dos biomarcadores genéticos, a revisão evidenciou a eficácia crescente de estratégias combinatórias, incluindo terapias-alvo em combinação com imunoterapia, proporcionando novas perspectivas para pacientes com câncer de pulmão avançado.

Essas abordagens combinadas visam não apenas atacar diretamente as células tumorais, mas também modular a resposta imunológica do organismo contra o câncer.

Os estudos clínicos analisados destacaram a importância da individualização do tratamento com base no perfil molecular do paciente, resultando em melhores taxas de resposta e prolongamento da sobrevida. Adicionalmente, a revisão sublinhou a necessidade contínua de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, bem como a implementação de testes genéticos de rotina para a identificação precoce de biomarcadores e adaptação terapêutica personalizada.

Por outro lado, foram identificadas algumas limitações, como resistência adquirida a terapias-alvo e desafios na acessibilidade e custo das novas tecnologias. A revisão também apontou lacunas significativas na compreensão dos mecanismos de resistência e na eficácia das terapias-alvo em subgrupos menos comuns de pacientes com câncer de pulmão.

Em resumo, os resultados desta revisão integrativa destacam os avanços recentes e os desafios em curso no campo das terapias-alvo personalizadas para o câncer de pulmão. Essas terapias representam uma promissora evolução no tratamento oncológico, oferecendo potencialmente melhores resultados clínicos e qualidade de vida para os pacientes afetados por essa doença devastadora.

## DISCUSSÃO

A discussão dos resultados obtidos nesta revisão integrativa enfatiza a relevância crescente das terapias-alvo personalizadas no tratamento do câncer de pulmão, destacando tanto os avanços significativos quanto os desafios persistentes neste campo da oncologia.

Um dos pontos centrais discutidos é a importância dos biomarcadores genéticos na orientação do tratamento personalizado. A identificação de mutações específicas, como aquelas nos genes EGFR, ALK e ROS1, permitiu o desenvolvimento de terapias direcionadas que demonstraram melhorias substanciais na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, a discussão também apontou para a necessidade contínua de identificar novos biomarcadores e compreender melhor os mecanismos de resistência para otimizar o uso dessas terapias.

Outro ponto relevante abordado é o papel emergente das terapias combinadas, como a associação de terapias-alvo com imunoterapia. Esta estratégia visa potencializar a resposta imunológica contra o câncer, aproveitando os benefícios de ambas as modalidades terapêuticas. A discussão ressaltou os resultados promissores observados em estudos clínicos, embora tenha sublinhado a necessidade de mais pesquisa para determinar os regimes ideais de combinação e para gerenciar possíveis toxicidades.

Além dos avanços científicos, a discussão também abordou questões relacionadas à implementação clínica das terapias-alvo personalizadas. Desafios como o acesso equitativo a testes genéticos avançados e o custo dos tratamentos foram identificados como barreiras significativas que podem limitar a aplicação generalizada dessas terapias. Estratégias para superar esses obstáculos incluem o desenvolvimento de políticas de saúde pública que garantam a acessibilidade e a sustentabilidade econômica dessas inovações terapêuticas.

Por fim, a discussão destacou a necessidade contínua de colaboração multidisciplinar entre pesquisadores, clínicos, reguladores e pacientes para avançar no campo das terapias-alvo personalizadas. A integração de novas tecnologias, como a análise genômica de última geração e técnicas de inteligência artificial, foi enfatizada como crucial para acelerar a descoberta de novos alvos terapêuticos e melhorar a precisão na previsão de resposta ao tratamento.

Em conclusão, embora as terapias-alvo personalizadas representem um marco significativo no tratamento do câncer de pulmão, a discussão ressalta que há ainda muitos desafios a serem superados. Avanços contínuos na pesquisa translacional e na prática clínica são essenciais para maximizar os benefícios dessas abordagens inovadoras e melhorar os resultados para todos os pacientes afetados por essa doença complexa.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de terapias-alvo personalizadas para o tratamento do câncer de pulmão representa uma área de intensa pesquisa e avanços significativos na oncologia moderna. Esta revisão integrativa destacou diversos aspectos fundamentais

que delineiam o panorama atual e futuro dessas terapias, bem como os desafios que ainda precisam ser superados.

Os resultados analisados demonstraram que a identificação precisa de biomarcadores genéticos, como mutações nos genes EGFR, ALK, ROS1 e outros, é crucial para orientar escolhas terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Estas descobertas não apenas melhoraram as taxas de resposta ao tratamento, mas também ajudaram a prolongar a sobrevivência dos pacientes com câncer de pulmão, especialmente em estágios avançados da doença.

A discussão sobre as terapias combinadas, incluindo a associação de terapias-alvo com imunoterapia, ressaltou o potencial de sinergia entre diferentes modalidades terapêuticas. Esta abordagem não apenas amplia as opções terapêuticas disponíveis, mas também abre novas perspectivas para o tratamento de pacientes com resistência aos tratamentos convencionais.

Contudo, as considerações finais enfatizam que há desafios significativos a serem enfrentados. A resistência adquirida aos agentes terapêuticos, a heterogeneidade tumoral e as limitações na acessibilidade e custo das terapias-alvo personalizadas são questões prementes que requerem soluções inovadoras e colaboração global. A implementação eficaz dessas terapias também depende da infraestrutura adequada, incluindo o desenvolvimento de testes genéticos acessíveis e confiáveis, bem como a formação de profissionais de saúde capacitados para interpretar e aplicar os resultados desses testes de maneira clínica.

Diante desses desafios, as considerações finais ressaltam a importância de um esforço contínuo e colaborativo entre pesquisadores, clínicos, pacientes e formuladores de políticas para avançar no campo das terapias-alvo personalizadas. Investimentos em pesquisa translacional, inovação tecnológica e políticas de saúde pública são essenciais para otimizar o potencial terapêutico dessas abordagens e melhorar os resultados para todos os pacientes afetados pelo câncer de pulmão.

As terapias-alvo personalizadas representam uma promissora revolução no tratamento do câncer de pulmão, oferecendo perspectivas de tratamento mais eficazes, menos invasivas e personalizadas. Com os avanços contínuos na compreensão da biologia molecular do câncer e na tecnologia diagnóstica, é esperado que essas terapias

continuem a evoluir e a transformar positivamente a prática clínica, proporcionando esperança renovada para pacientes e suas famílias.

## REFERÊNCIAS

1. HERBST RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-454.
2. LINDEMAN NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-346.
3. PLANCHARD D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4)
4. MOK TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640.
5. CAMIDGE DR, Doebele RC, Kerr KM. Comparing and contrasting predictive biomarkers for immunotherapy and targeted therapy of NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):341-355.
6. SORIA JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125.
7. WU YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-1466.
8. MAZIÈRES J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1997-2003.
9. OFFIN M, Feldman D, Ni A, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. *Cancer*. 2019;125(24):4380-4387. doi:10.1002/cncr.32424.
10. GAINOR JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-1133.
11. SHAW AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1370-1379.

12. HORN L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4232-4235.
13. OU SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661-668.
14. SHAW AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-2394.
15. DRILON A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739. doi:10.1056/NEJMoa1714448.
16. FARAGO AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018.
17. GANDHI L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092.
18. PAZ-ARES L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865.
19. RECK M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.
20. HELLMANN MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-2104.