



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
02/02/2023

Data de Aceite:
08/04/2023

Data de Publicação:
10/05/2023

Revisor por:
Victor Targino Gomes,
Ana Carolina do Prado

***Autor correspondente:**
Marina Rangel Reis Monteiro Alves,
marinareisalves6@gmail.com

Citação:
MACHADO; A. L. A. et al.
A terapia-alvo e o câncer de
pulmão de pequenas e de
não pequenas células: uma
revisão narrativa. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 4, n. 2, 2023. [https://doi.
org/10.51161/integrar/rem/3710](https://doi.org/10.51161/integrar/rem/3710)

A TERAPIA-ALVO E O CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS E DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Ana Luiza de Andrade Machado ¹, Clara Gonçalves Ruschi ¹, Fabrícia Lopes Temido ¹, Fernanda Meira de Barros ¹, Fernanda Rosetti Fernandes ¹, Isabela Ribeiro Rodrigues ¹, Luana Azevedo Freire ¹, Luciene Lage da Motta ¹, Manuela Rios Magalhães ¹, Marina Rangel Reis Monteiro Alves ^{1,*}.

^a Medicina, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM. Av. Nossa Senhora da Penha, 2190 - Bela Vista, Vitória - ES, 29027-502.

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é o tumor prevalente e com maior mortalidade no mundo. Subdividido em pequenas e não pequenas células, apresenta variados métodos terapêuticos: cirurgia, quimioterapia ou, recentemente, a terapia-alvo. Visamos expor e analisar as principais terapias-alvo disponíveis para o câncer de pulmão. **Métodos:** Revisão narrativa elaborada entre setembro e outubro de 2021 e atualizada entre janeiro e março de 2023, a partir de busca na PubMed, utilizando-se do cruzamento dos descritores (DECS): “targeted therapy” e “lung cancer”. Com uma amostra de 42.201 artigos, incluiu-se revisões gratuitas, estudos em humanos e publicações em inglês ou português a partir de 2016. Excluiu-se aqueles cujo título ou resumo eram incompatíveis. 20 foram selecionados para análise integral e 10 incorporados à revisão. Livros e instituições especializadas e referências dos estudos selecionados também foram incluídos. **Resultados:** O câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) é o mais agressivo e tem tratamento padrão baseado em quimioterapia, radioterapia torácica e ressecção cirúrgica. Outros métodos utilizados são radioterapia pro lática do cérebro e drogas de terapias-alvo, como bevacizumabe, sunitinibe e topotecano, atuando imunologicamente. No câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), destacam-se o atezolizumabe e o durvalumabe, unidos à quimioterapia tradicional, objetivando estimular a resposta em relação às células tumorais. **Conclusão:** Em síntese, o bevacizumabe e a combinação de atezolizumabe e durvalumabe com a quimioterapia tradicional são primeira linha em carcinomas pulmonares avançados. Entretanto, observa-se urgência no desenvolvimento de estudos aprofundados, para que, futuramente, de forma isolada, aumentem a sobrevida aprimorando o prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Terapia-alvo; Câncer de pulmão; Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most prevalent tumor with the highest mortality in the world. It is divided into small cell lung cancer and non-small cell lung cancer and presents various therapeutic methods: surgery, chemotherapy or, more recently, the targeted therapy. In the present study, we aim to analyze the best available targeted therapy for lung cancer. **Methods:** narrative review of literature formulated from September to October of 2021 and updated from January to March of 2023 by searching at PubMed the combination of the following descriptors (DECS): “targeted therapy” and “lung cancer”. 42,201 articles were collected. Free reviews, human studies and publications in English or Portuguese from 2016 were included. Those whose title or abstract were incompatible were excluded. 20 were selected for full analysis and 10 were incorporated into the review. Books and specialized institutions and references of selected studies were also included. **Results:** Small cell lung cancer is the most aggressive and its standard treatment includes chemotherapy, thoracic radiotherapy, and surgical removal. Some other methods such as brain preventive radiotherapy and immunological targeted therapy drugs, such as bevacizumab, sunitinib, topotecan are also used. For non-small cell lung cancer, atezolizumab and durvalumab combined with traditional chemotherapy aim to stimulate response to tumor cells. **Conclusion:** In sum, bevacizumab, and the combination of atezolizumab and durvalumab with traditional chemotherapy are the gold standard in advanced pulmonary carcinoma. However, it is needed the development of in depth, isolated, studies for better prognostic of the patients and higher survival rates.

KeyWords: Targeted Therapy; Lung Cancer; Biomarkers.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é considerado o tumor mais prevalente no mundo, totalizando 13% de todas as novas neoplasias diagnosticadas, com 1,35 milhões de casos anuais (ONCOGUIA, 2018; ARAÚJO et al., 2018; PANUNZIO; SARTORI, 2020). De acordo com o Global Burden of Disease Study 2015 (2016 apud ARAÚJO et al., 2018), também representa a maior taxa de mortalidade por câncer, atingindo cerca de 1,7 a 1,8 milhões de mortes por ano (PANUNZIO; SARTORI, 2020). No Brasil, ocupa a posição do segundo câncer mais comum e aponta o tabagismo como o seu principal fator causador, porém sem descartar o papel de outros fatores de risco na patogênese da doença: poluição, faixa etária, história familiar e doenças pulmonares prévias (ROBBINS, 2018).

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano do biênio 2018/2019, foram diagnosticados 31.270 novos casos de câncer de pulmão, traqueia e brônquio: 18.740 em homens e 12.530 em mulheres. Dessa forma, a estimativa de 18,16 novos casos a cada 100 mil homens, o destaca como o segundo tumor mais frequente, enquanto a média de 11,81 a cada 100 mil mulheres o caracteriza como a quarta neoplasia mais comum entre as brasileiras.

Dos tumores primários de pulmão, 95% são carcinomas, sendo os 5% restantes abrangendo um grupo heterogêneo de carcinoides, neoplasias malignas mesenquimais, linfomas e lesões benignas. Os carcinomas podem ser divididos em dois grandes grupos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), incluindo o tipo histológico neuroendócrino, e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), composto, principalmente, pelo adenocarcinoma e pelo carcinoma de células escamosas (ROBBINS, 2018). Os CPPCs são menos comuns (15%) e costumam sofrer metástase no momento do diagnóstico, tornando a quimioterapia sistêmica o tratamento mais adequado. Por outro lado, os CPNPCs, mais frequentes (85%), são, normalmente, cirurgicamente ressecáveis (THAI *et al.*, 2021). No entanto, apesar das terapias tradicionais, sejam elas quimioterapia, radioterapia ou cirurgia, a incidência

crescente da neoplasia pulmonar no cenário nacional e internacional trouxe estudos em relação a uma importante ferramenta contemporânea: a terapia alvo.

Útil tanto no espectro do CPPC quanto do CPNPC, a terapia-alvo visa combater moléculas cancerígenas específicas a partir do direcionamento da ação de medicamentos, minimizando os impactos nas células do organismo e, conseqüentemente, reduzindo os efeitos colaterais (BRODY et al., 2017; ROBBINS, 2018). Algumas drogas como o atezolizumabe, durvalumabe, bevacizumabe e o sunitinibe já têm sido empregadas no tratamento do câncer de pequenas e de não pequenas células, envolvendo-se, principalmente, na inibição das proteínas de pontos de verificação do sistema imunológico (como PD-1 e PD-L1) ou de quinases, proteinases e da angiogênese (ZHOU et al., 2018; JOHAL, 2021).

Nesse contexto, a presente revisão visa a discutir e a analisar as principais terapias-alvo utilizadas no contexto contemporâneo do câncer de pulmão de pequenas e de não pequenas células. Assim, tratamentos como quimioterapia, radioterapia e cirurgia podem ser substituídos e/ou combinados, como forma de melhorar, progressivamente, o prognóstico dos pacientes acometidos pela doença.

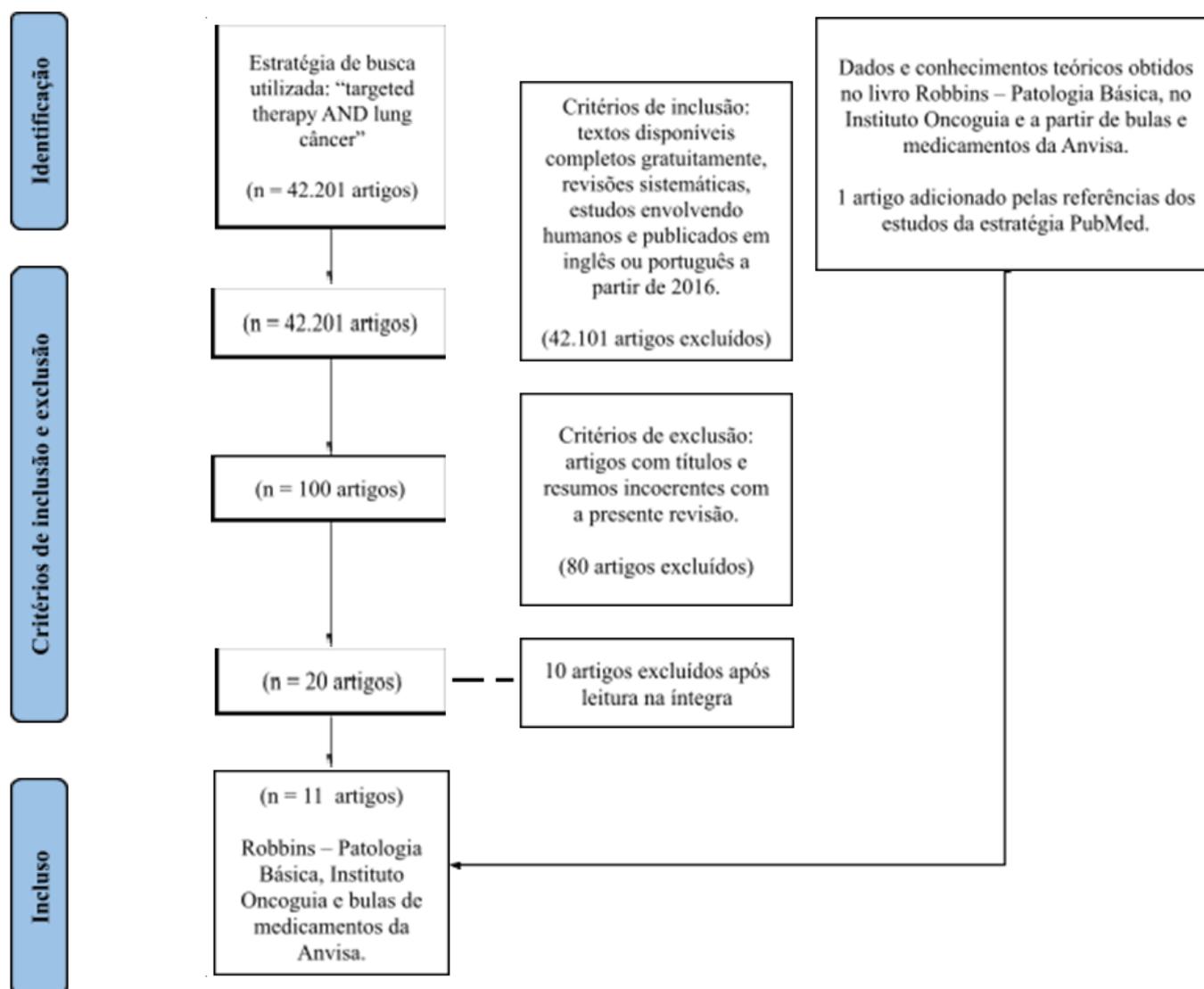
2 METODOLOGIA

Revisão narrativa da literatura elaborada entre setembro e outubro de 2021 e atualizada entre janeiro e março de 2023, a partir de uma abordagem crítica e expositiva do material armazenado em bases de dados no que tange às possibilidades e ao papel da terapia-alvo no contexto do câncer de pulmão.

O uso dos descritores “targeted therapy” e “lung cancer”, previamente definidos como termos exatos pelo DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), permitiu uma busca bibliográfica na PubMed/MEDLINE mediante a estratégia “targeted therapy AND lung cancer”, obtendo-se uma amostra inicial de 42.201 artigos. Tal número restringiu-se a 100 estudos após a aplicação dos critérios de inclusão: textos disponíveis completos gratuitamente, revisões sistemáticas, estudos com humanos, e publicados em inglês ou português a partir de 2016. Como critério de exclusão, a leitura de títulos e resumos permitiu selecionar, para análise integral, 20 artigos compatíveis com a linha de interesse do estudo. 10 foram efetivamente incorporados na construção da presente revisão, após o descarte daqueles considerados não relevantes para a temática.

Dados da literatura não obtidos pela estratégia acima também foram incluídos, por meio da busca por conhecimentos teóricos, livros didáticos, instituições especializadas, além das referências dos estudos selecionados. Todas as etapas contaram com a análise independente e posterior consenso entre ambos os pesquisadores, sendo demonstradas e detalhadas em números na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA das estratégias de busca empregadas na seleção dos artigos e documentos incorporados à revisão sistemática



Fonte: PRISMA Statement, 2020.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.1 Caracterização e aspecto histológico dos tipos de câncer de pulmão

Os carcinomas de pulmão de pequenas células (CPPC), geralmente, constituem massas localizadas centralmente, de cor cinza-pálida, estendendo-se para o interior do parênquima pulmonar. Suas células tumorais são relativamente pequenas, de formato redondo a fusiforme, com citoplasma escasso e cromatina finamente granular com aparência de "sal e pimenta". Tais tumores expressam variados marcadores neuroendócrinos e podem secretar uma gama de hormônios polipeptídicos que resultam em síndromes paraneoplásicas. Outro achado, mais bem visualizado em espécimes citológicos, é o amoldamento nuclear, em virtude da aposição das células tumorais com citoplasmas escassos (ROBBINS, 2018; PANUNZIO; SARTORI, 2020). De caráter mais agressivo, a maior parte dos carcinomas pulmonares de pequenas células, ao diagnóstico, terá se metastatizado para os linfonodos hilares e mediastinais (PANUNZIO; SARTORI, 2020; THAI et al., 2021) (Tabela 1).

Já em relação ao câncer de não pequenas células (CPNPC), geralmente, inicia-se nos brônquios, se espalhando de forma rápida e difusa para outras porções, como os gânglios linfáticos. Está fortemente associado ao uso de tabaco. O CPNPC é um grande grupo composto por adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, carcinoma de células escamosas e tumor neuroendócrino de grandes células. Apesar de responder mal à quimioterapia tradicional, o CPNPC é mais ressecável se comparado ao câncer de pequenas células (ROBBINS, 2018; ARAÚJO et al., 2018; THAI et al., 2021) (Tabela 1).

No entanto, novas formas de terapias com alvo em oncoproteínas específicas encontradas em subgrupos de CPNPC, principalmente adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas, já estão disponíveis (BRODY et al., 2017). Portanto, as opções de tratamento para o câncer de pulmão de não pequenas células baseiam-se tanto no estágio da doença, quanto em outros fatores também importantes, como estado geral de saúde do paciente, função pulmonar e características do próprio câncer.

Quadro 1- Principais características do câncer de pulmão de pequenas e de não pequenas células.

Câncer de pulmão de pequenas células	Câncer de pulmão de não pequenas células
Massas de cor cinza-pálida localizadas centralmente (ROBBINS, 2018; PANUNZIO; SARTORI, 2020).	Normalmente, as massas apresentam localização mais periférica (ROBBINS, 2018).
Células pequenas, de formato redondo a fusiforme, citoplasma escasso e cromatina finamente granular (“sal e pimenta”) (ROBBINS, 2018).	Frequentemente associado ao uso de tabaco (ARAÚJO et al., 2018; PANUNZIO; SARTORI, 2020; THAI et al., 2021;).
Numerosas figuras de mitose e necrose presentes (ROBBINS, 2018).	Mais ressecável quando comparado ao câncer de pequenas células (ROBBINS, 2018; THAI et al., 2021).
Manifestação de síndromes paraneoplásicas (ROBBINS, 2018; PANUNZIO; SARTORI, 2020).	Má resposta a quimioterapia tradicional (ROBBINS, 2018; (ARAÚJO et al., 2018; THAI et al., 2021).
Evolui rapidamente com metástases (PANUNZIO; SARTORI, 2020; THAI et al., 2021).	

Fonte: Elaboração do autor.

3.2 Terapia-alvo em câncer de pulmão de pequenas células

Na prática médica, atualmente, o tratamento do câncer de pequenas células pulmonares é realizado a partir de quimioterapia combinada com drogas de platina, como a cisplatina e a carboplatina (SHI et al., 2019; JOHAL, 2021). Sabe-se que a resposta do paciente a essa modalidade de tratamento é satisfatória, porém, rapidamente desenvolve-se resistência e em 2 anos pode haver recidiva (SHI et al., 2019).

De acordo com o *Veterans Administration Lung Study Group* (VALSG), o tumor de pequenas células se divide em outros dois subgrupos: na doença em estágio limitado (EL), acometendo o hemitórax ipsilateral, o tratamento padrão consiste em quimioterapia com radioterapia torácica, utilizando etoposídeo e adicionando drogas de platina. Na doença em estágio estendido, definida pelo acometimento do hemitórax contralateral e pela presença de metástases, impõe-se uma limitação na gama de tratamentos disponíveis. Ademais, no CPPC (limitado e estendido), em casos de resposta positiva a um tratamento quimiorradioterápico, está indicada a radioterapia profilática do cérebro (ICP), a fim de prevenir metástases. (FILICE et al., 2020).

Considera-se padrão, portanto, a quimioterapia a base de platina com etoposídeo, apesar de ser uma opção com grandes chances de relapso. Nesse cenário, a radioterapia torácica do EL pode ser utilizada como tratamento paliativo (JOHAL, 2021).

Nesse sentido, ensaios clínicos têm sido conduzidos com a finalidade de desenvolver uma variedade de drogas direcionadas para genética do CPPC, visto que há um maior conhecimento sobre sua patogênese. Há testes sobre drogas inibidoras da quinase, das proteinases, de *checkpoint* imunológico e da angiogênese, esta última o tratamento mais avançado nas abordagens clínicas do CPPC (ARAÚJO et al.; 2018; RIBAS; WOLCHOK, 2018; THAI et al., 2021).

Descrito em trabalhos recentes, a participação da angiogênese é vital no desenvolvimento de cânceres, no que tange o processo de proliferação, migração e invasão de células epiteliais. Potente e colaboradores resumem o papel da angiogênese no desenvolvimento de metástases e nos potenciais efeitos terapêuticos. Portanto, sua inibição pode impedir o surgimento e a disseminação do câncer, destacando o papel central e fundamental de drogas como o Bevacizumabe (SHI et al., 2019). O uso de bevacizumabe possui impacto significativo na terapia da neoplasia, e tem sido indicado como tratamento de primeira linha para CPPC, uma vez que pode prolongar a sobrevida de progressão, mas sem sobrevida global (ARAÚJO et al., 2018; SHI et al., 2019; THAI et al., 2021). O uso de sunitinibe também vem sendo testado e há uma possível viabilidade, porém ainda sem resultados suficientes que comprovem sua eficácia (SHI et al., 2019).

Tanto o bevacizumabe quanto o sunitinibe são medicamentos que se relacionam com o bloqueio da angiogênese tumoral: o primeiro constitui-se como um anticorpo que atua na inibição do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), o principal promotor do desenvolvimento e manutenção dos vasos sanguíneos que permitem o crescimento e a disseminação do tumor (Avastin®. [Bula]; THAI *et al.*, 2021).

Alguns trabalhos destacam, ainda, a utilização de outras drogas como terapias-alvo. Nesse sentido, o atezolizumabe e o durvalumabe podem ser significantes para uma resposta duradoura ao tratamento do carcinoma pulmonar de pequenas células (JOHAL, 2021). Ambos são anticorpos monoclonais que interferem, essencialmente, na dinâmica do *checkpoint* imunológico, a fim de frear o crescimento tumoral. (Tecentriq®. [Bula]; IMFINZI®. [Bula]; BOUTROS, 2021). Dessa forma, o tratamento com os inibidores dos *checkpoints* imunológicos (ICIs) demonstrou retardar a deterioração clínica em relação à quimioterapia padrão, no que tange às funções físicas, funcionais, emocionais, cognitivas e sociais avaliadas pela Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e nas escalas e medidas de sintomas (fadiga, náusea e vômito, dor, dispneia, insônia, perda de apetite, obstipação, diarreia) (BOUTROS, 2021).

Ademais, em pacientes com relapso de tumor, a utilização de topotecano - inibidor da topoisomerase I, enzima que desempenha importante papel nos processos de replicação e empacotamento de DNA - mostra-se eficaz junto a um novo regime de quimioterapia, enquanto em pacientes idosos acima de 70 anos, é preferencial o tratamento com amrubicina para melhor resposta. O topotecano e a amrubicina foram comparados clinicamente em função do seu mecanismo de ação semelhante, ao atuarem como inibidores da topoisomerase, embora o segundo possua interferência, essencialmente, na topoisomerase II (JOHAL, 2021).

3.3 Terapia-alvo em câncer de pulmão de não pequenas células

Quando possível, a ressecção cirúrgica é a opção isolada mais eficaz para a cura do câncer de

pulmão de não pequenas células. Entretanto, cerca de 70% dos pacientes já apresentam a doença localmente avançada ou metastática ao diagnóstico (FILICE *et al.*, 2020; PANUNZIO; SARTORI, 2020; THAI *et al.*, 2021).

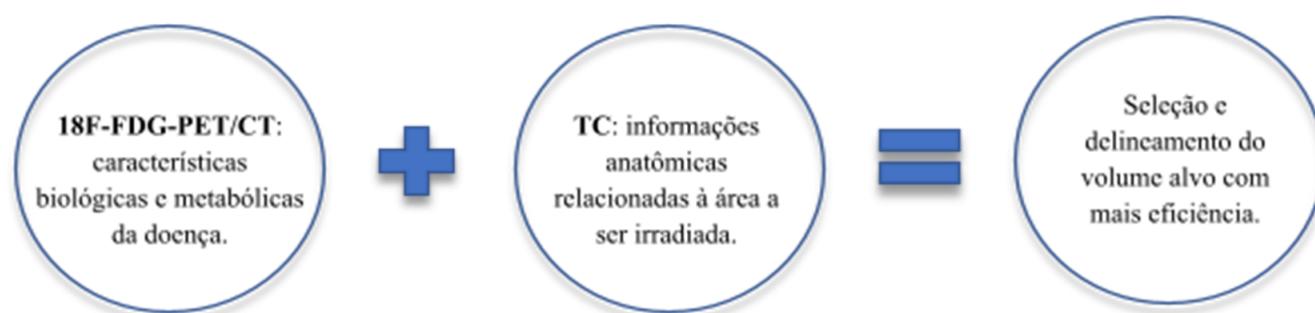
Sendo assim, a quimioterapia é eficiente para pacientes com doença metastática e a quimiorradioterapia concomitante é indicada para câncer de pulmão em estágio III, quando a cirurgia não é recomendada. Ademais, a radioterapia ainda desempenha um papel importante em todos os estágios do CPNPC, como tratamento definitivo, pré e pós-operatório ou paliativo, de acordo com as diretrizes da NCCN (National Comprehensive Cancer Network). (FILICE *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a introdução da angiogênese, de inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e de outros novos agentes anticâncer são promissores para mudar o futuro da doença e aumentar o número de sobreviventes (ARAÚJO *et al.*; 2018; RIBAS; WOLCHOK, 2018).

Para determinar a terapia adequada, o estadiamento preciso do CPNPC usando 18F-FDG-PET/CT (tomografia por emissão de pósitrons com 18F Fluordesoxiglicose) é crucial após o diagnóstico inicial. Esse procedimento tem alta sensibilidade para a detecção de doença maligna metabolicamente ativa e pode levar a mudanças no estadiamento inicial e nos planos de tratamento, quando combinado com os exames convencionais. Enquanto a tomografia computadorizada (TC) fornece as informações anatômicas relacionadas à área a ser irradiada e permite a elaboração do plano de tratamento, o 18F-FDG- PET/CT fornece informações sobre características biológicas e metabólicas da doença que, somadas aos dados da TC (FILICE *et al.*, 2020) (Figura 3).

Com relação à terapia-alvo delineada como opção terapêutica para CPNPC, a combinação de inibidores do *checkpoint* imunológico com a quimioterapia tradicional tem sido avaliada, emergindo como escolha eficaz de primeira linha em carcinomas pulmonares avançados (THAI *et al.*, 2021; RIBAS; WOLCHOK, 2018; BOUTROS, 2021; BRODY *et al.*, 2017).

Figura 3 - Diagrama acerca da combinação dos métodos atualmente utilizados para determinação da terapia adequada do CPNPC.



Fonte: Elaboração do autor.

Em um estudo realizado por meio de ensaios clínicos randomizados, comparou-se o inibidor PD-1/PD-L1 junto à quimioterapia, na primeira linha de tratamento para CPNPC avançado. (ZHOU *et al.*, 2018). O PD-1 é uma proteína de *checkpoint* nas células do sistema imunológico que, quando se liga à proteína PD-L1, ambas agem impedindo linfócitos T de atacar outras células do organismo. Desse modo, algumas células cancerígenas apresentam grandes quantidades de PD-L1, o que as permite escapar do ataque imunológico promovido pelos linfócitos T. Logo, anticorpos monoclonais que têm como alvo PD-1 ou PD-L1 podem

bloquear essa ligação e estimular a resposta imunológica contra as células cancerígenas. (ONCOGUIA, 2018). Tais anticorpos são representados, principalmente, pelos medicamentos atezolizumabe e durvalumabe, citados anteriormente como eficazes, também, no tratamento do câncer de pulmão de pequenas células (Tecentriq®. [Bula]; IMFINZI®. [Bula]).

Os resultados da pesquisa acerca da terapia com inibidor de PD-1/PD-L1 incluíram o aumento das seguintes variáveis: a sobrevida livre de progressão (período pós-tratamento em que o câncer se encontra estável, sem progressão), a taxa de resposta objetiva (proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor em um período de tempo mínimo) e a sobrevida global (período em que o paciente permanece vivo após o início do tratamento) (ZHOU *et al.*, 2018).

No entanto, tais melhoras significativas ocorrem às custas do aumento de eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento, mas ainda reduzidos se comparados aos EA da quimioterapia. A maioria dos efeitos colaterais se deve ao excesso de autoimunidade de órgãos e tecidos, como pulmão, trato gastrointestinal, pele, sistema endócrino, fígado, coração

e músculos (ZHOU *et al.*, 2021). Do ponto de vista cardiológico, por exemplo, não evidenciou-se incidência distinta entre o tratamento quimioterápico e o uso de imuno terapêuticos, o que parece ser uma tendência para as demais alterações sistêmicas (RAHOUMA *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2021). Porém, muitos estudos ainda são necessários para reduzir os efeitos e aumentar os resultados positivos do tratamento.

Os principais mecanismos de ação citados na presente revisão no contexto dos medicamentos atualmente utilizados como terapias-alvo do câncer de pulmão, tanto de pequenas quanto de não pequenas células, são demonstrados na figura 4.

Figura 4 - Resumo dos mecanismos de ação dos principais medicamentos empregados como terapias-alvo de câncer pulmonar.

Bevacizumabe	Inibição do VEGF, bloqueando a angiogênese tumoral.
Sunitinibe	Inibição do fator de crescimento derivado de plaquetas, de tirosinaquinases e de VEGF, bloqueando a angiogênese tumoral.
Atezolizumabe e Durvalumabe	Bloqueio da interação da PD-1 e PD-L1, estimulando a resposta imunológica contra as células tumorais.
Topotecano e Amrubicina	Inibidores, respectivamente, da topoisomerase I e II.

Fonte: Elaboração do autor.

4 CONCLUSÃO

O câncer de pulmão é considerado o tumor mais prevalente no mundo. Desse modo, a sua incidência crescente no cenário nacional e internacional trouxe estudos em relação à terapia-alvo.

Para o tratamento do CPPC, o bevacizumabe e o sunitinibe vêm sendo avaliados, de modo que o bevacizumabe já é indicado como tratamento de primeira linha, por prolongar a sobrevida de progressão da doença. Além disso, o atezolizumabe e o durvalumabe demonstraram retardar a deterioração clínica em relação à quimioterapia padrão. Já em pacientes com relapso de tumor, a utilização do topotecano e da amrubicina mostrou-se eficaz junto a um novo regime de quimioterapia.

Assim como no caso do CPPC, a combinação do atezolizumabe e do durvalumabe com a quimioterapia tradicional vem emergindo como escolha eficaz de primeira linha em carcinomas pulmonares avançados do tipo CPNPC. No entanto, tais melhoras ocorrem às custas do aumento de eventos adversos.

Nesse sentido, apesar de as terapias-alvo já se mostrarem eficazes em muitos aspectos, ao serem avaliados os benefícios e malefícios das terapias tradicionais isoladas, é possível afirmar que há urgência no desenvolvimento de estudos ainda mais aprofundados de uma “forma alternativa e adicional” de tratamento, diante da conjectura e de análises já baseadas em danos, riscos e evidências, de modo a reduzir os efeitos adversos e aumentar os resultados positivos do tratamento.

Na medida em que diminuem os efeitos colaterais, bem como combatem as moléculas cancerígenas específicas, minimizando a lesão de tecidos ainda saudáveis, as terapias-alvo são consideradas de extrema importância no contexto contemporâneo. Apesar de não rejeitar, porém complementar as formas convencionais do tratamento do câncer pulmonar, é possível que atuem, futuramente, de forma isolada, aumentando a sobrevida e aprimorando o prognóstico dos pacientes.

Objetivou, portanto, mediante o presente estudo, contribuir para a discussão e reunir evidências acerca de novas estratégias terapêuticas no contexto do câncer de pulmão, sobretudo a terapia-alvo. Definimos como limitação a amostra reduzida, porém de trabalhos julgados relevantes.

CONFLITO DE INTERESSES:

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS:

ARAÚJO, Luiz *et al.* Câncer de pulmão no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2018;44(1):55-64, jul 2017

PANUNZIO, Annalori; SARTORI, Paolo. Lung Cancer and Radiological Imaging. **Current Radiopharmaceuticals**, 2020, 13, 238-242, mar. de 2023.

THAI, Alesha A. et al. Lung cancer. **The Lancet**, v. 398, n. 10299, p. 535–554, 7 ago. 2021. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00312-3).

BRODY, Robert *et al.* PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. **Lung Cancer** 112 (2017) 200–215, ago 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.005>.

BOUROS, Andrea *et al.* Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors in randomised controlled trials: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer** 159 (2021)

RIBAS, A. et al. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. **Science**, v. 359, n. 6382, p. 1350–1355, 22 mar. 2018.. Acesso em: 14 de março de 2023.

RAHOUMA, Mohamed *et al.* Cardiotoxicity with immune system targeting drugs: a meta-analysis of anti-PD/PD-L1 immunotherapy randomized clinical trials. **Immunotherapy** (2019) 11(8), mai 2019.

ROBBINS, Stanley *et al.* **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**, 10^a ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2018.

ZHOU, Yixin *et al.* Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Journal For Immunotherapy Of Cancer**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 155-166, dez. 2018.

JOHAL, Sukhvinder *et al.* Real-world treatment patterns and outcomes in small-cell lung cancer: a systematic literature review. **Journal Of Thoracic Disease**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 3692-3707, jun. 2021.

SHI, Xiaoshun *et al.* The impact of angiogenesis inhibitors on survival of patients with small cell lung cancer. **Cancer Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 13, p. 5930-5938, 21 ago. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2462>.

FILICE, Angelina *et al.* Radiotherapy Planning and Molecular Imaging in Lung Cancer. **Current Radiopharmaceuticals**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 204-217, 30 nov. 2020. Bentham Science Publishers, 03 out. de 2021.

AVASTIN®: Solução Injetável. Responsável técnico Liana Gomes de Oliveira. São Paulo: Roche Diagnostics GmbH, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000637>. Acesso em: 13 mar. 2023.

SUTENT®: Cápsulas. Responsável técnico Andrea T. Nichele. São Paulo: Pfizer Italia S.r.L., 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100466>. Acesso em: 13 mar. 2023.

TECENTRIQ®: Solução Injetável. Responsável técnico Liana Gomes de Oliveira. São Paulo: Roche Diagnostics GmbH, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000665>. Acesso em: 13 mar. 2023.

IMFINZI®: Solução injetável para infusão intravenosa. Responsável técnico Maurício Rivas Marante. São Paulo: Catalent Indiana, LLC, 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180266>. Acesso em: 13 mar. 2023.

Inibidores do Controle Imunológico para Tratamento do Câncer. **Instituto Oncoguia**, 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/mobile/conteudo/inibidores-imunologicos/7962/922/>. Acesso em: 05 out. de 2021.