



Avanços e desafios no tratamento do câncer de pulmão: uma revisão sistemática

Juliana Gorgulho Campos Gontijo¹, Ana Clara Rezende Freitas¹, Gustavo Souza Gontijo Garcia²

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

O câncer de pulmão é o segundo câncer não cutâneo mais comum e a principal causa de morte por câncer em todo o mundo, um problema de saúde global. Esse estudo objetivou investigar os desafios e os avanços no tratamento do câncer de pulmão por meio de uma revisão sistemática na base PubMed. Quinze publicações entre 2021 e 2024 foram selecionadas. Dez abordaram o câncer de pulmão de célula não pequena e cinco o câncer de pulmão de célula pequena. A quimioterapia, a imunoterapia e terapias direcionadas foram sugeridas para ambos os tipos da doença. O tratamento de câncer de célula não pequena inclui perfil genômico e proteômico para identificação de possíveis alvos, inibidores de checkpoint imunológico, compreensão da base biológica da metástase, cirurgia, plano de tratamento personalizado. Os desafios foram identificação de alterações genéticas alvo, desenvolvimento de medicamentos e combinações eficazes, a superação da resistência aos medicamentos, melhores biofabricantes, a toxicidade, a resistência aos inibidores imunológicos, desigualdade no acesso ao tratamento. O carcinoma de pequenas células pode ser tratado com inibidores de tirosina associado à imunoterapia, transportadores de medicamentos/genes para o local/alvo, a identificação de um alvo específico que seja altamente homogêneo e expresso de forma estável no tumor. Os desafios foram abandono do tratamento, complexidade da doença, não aceitação da progressão da doença. Concluiu-se que, apesar dos inúmeros avanços no tratamento do câncer de pulmão, não existe um padrão, cada paciente precisa de ajustes individuais. A comunicação entre médico e paciente pode ser a chave para fornecer terapia anticâncer personalizada.

Palavras-chave: Terapia, Câncer pulmonar, Célula pequena, Célula não pequena.

Advances and challenges in the treatment of lung cancer: a systematic review

ABSTRACT

Lung cancer is the second most common non-skin cancer and the leading cause of cancer death worldwide, a global health problem. This study aimed to investigate the challenges and advances in the treatment of lung cancer through a systematic review in the PubMed database. Fifteen publications between 2021 and 2024 were selected. Ten addressed non-small cell lung cancer and five small cell lung cancer. Chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapies have been suggested for both types of the disease. Treatment of non-small cell cancer includes genomic and proteomic profiling to identify potential targets, immune checkpoint inhibitors, understanding the biological basis of metastasis, surgery, personalized treatment plan. The challenges were identification of target genetic alterations, development of effective drugs and combinations, overcoming drug resistance, better biomanufacturers, toxicity, resistance to immune inhibitors, inequality in access to treatment. Small cell carcinoma can be treated with tyrosine inhibitors associated with immunotherapy, transporting drugs/genes to the site/target, identifying a specific target that is highly homogeneous and stably expressed in the tumor. The challenges were treatment abandonment, complexity of the disease, non-acceptance of disease progression. It was concluded that, despite numerous advances in the treatment of lung cancer, there is no standard, each patient needs individual adjustments. Communication between doctor and patient may be key to providing personalized anticancer therapy.

Keywords: Therapy, Lung cancer, Small cell, Non-small cell.

Instituição afiliada – Faculdade de Medicina de Barbacena

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Maio e publicado em 15 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1468-1479>

Autor correspondente: Juliana Gorgulho Campos Gontijo juqorgulho2020@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é considerado uma das formas mais letais de câncer e leva a mais mortes do que os cânceres colorretal, de mama, cerebral e de próstata¹⁻². No último século, o carcinoma do pulmão progrediu de uma doença incomum e obscura para o cancro mais comum com taxa de sobrevivência de 5 anos de 18% dos pacientes diagnosticados com esta doença, o que pode ser atribuído ao consumo do tabaco associado ao diagnóstico tardio em estágio avançado³.

O tabagismo está diretamente associado ao CPCNP. Existem mais de 50 substâncias cancerígenas na fumaça do tabaco. Controlar o tabagismo ajuda a diminuir a incidência do cancro do pulmão a mortalidade provocada pela doença. Estilo de vida inadequado, mutações genéticas e histórico familiar de câncer, também contribuem para o câncer de pulmão⁴.

O câncer de pulmão pode ser dividido em dois tipos principais: câncer de pulmão de pequenas células (CPCP) ou câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)⁵. A forma patológica mais frequente de câncer de pulmão é o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), que é responsável por 85% de todos os casos de câncer de pulmão⁶.

Diferentes tipos de abordagens de tratamento do câncer foram desenvolvidos para combater o câncer de pulmão, sendo a mais comum a quimioterapia sistêmica, especialmente agentes à base de platina, em combinação com radioterapia e cirurgia para ressecção tumoral⁷. Nas últimas décadas, o diagnóstico rápido e a progressão do tratamento padrão não produziram benefícios significativos de sobrevivência; a taxa de sobrevivência em 5 anos para o cancro do pulmão na maioria dos países é inferior a 30%⁸.

A primeira linha de tratamento para diferentes histotipos de câncer de pulmão varia de acordo com a idade, regiões afetadas, extensão da doença, tolerância à medicação e preferência do paciente. As opções de tratamento incluem cirurgia, radiação, quimioterapia, terapia direcionada, imunoterapia ou uma combinação de tratamentos. Para o carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP), a primeira linha de tratamento geralmente é a cirurgia para remover o tumor. Para tumores

maiores ou que se espalharam para gânglios linfáticos próximos, uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia pode ser recomendada. Quanto ao câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), a primeira linha de tratamento é normalmente quimioterapia e radioterapia. A cirurgia pode ser uma opção para CPPC em estágio inicial, mas geralmente não é recomendada para casos avançados⁷.

Levando em consideração a literatura, esse estudo objetivou investigar os desafios e os avanços no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática na literatura da base de dados Pubmed, usando como unitermos “lung cancer”, “treatment”, “therapy” para a busca dos artigos. O critério de inclusão foram artigos publicados entre 2021 e 2024, mas poderiam ser usados aqueles com data de publicação de até 10 anos que auxiliassem na compreensão e composição do tema em questão. Foram excluídos artigos incompletos, resumos e aqueles que não poderiam contribuir para a pesquisa. Após empregar os métodos de inclusão e exclusão, 15 artigos foram selecionados para serem discutidos.

A síntese de dados coletados e a análise de evidências foram fundamentados no instrumento de Cardoso⁹, que considerou informações quanto ao periódico (nome, ano, país de origem), ao pesquisador (nome do autor) e às características, terapias e desfechos do estudo (objetivo, tratamento e conclusões).

RESULTADOS

A síntese da análise dos artigos analisados foram apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Artigos selecionados para discussão

Autor(es)	País/ Ano	Objetivo	Tratamento	Desfechos
Barr et al. ⁷	EUA/ 2024	Fornecer uma visão abrangente das terapias atuais	Imunoterapia	Citocinas, vacinas contra o câncer, terapias adotivas com células T e terapias mono e combinadas

				com células natural killer (NK) estão sendo rapidamente estudadas, mas nenhuma havia sido aprovada pela FDA até o momento dessa publicação.
Guo et al. ⁶	China/ 2024	Discutir a baixa taxa de resposta e reações adversas dos inibidores de checkpoint imunológico (ICIs)	Terapias direcionadas com inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) como tratamento de primeira linha no tratamento de CPCNPm.	O inibidor do antígeno associado (ipilimumabe) foi aprovado pela FDA como tratamento de primeira linha para CPCNPm.
Houda et al. ¹⁰	Holanda/ 2024	Identificar os desafios no uso da imunoterapia para o CPCNP em estágio inicial.	Imuno-oncologia (IO) adjuvante, terapia direcionada adjuvante e biomarcadores patológicos e moleculares.	A duração de um ano da IO não está clara. Terapia direcionada ainda requer mais estudos. Testes de alterações RGFR e ALK são essenciais antes do início de qualquer tratamento.
Kästner et al. ¹¹	Alemanha 2024	Avaliar a eficácia do nNGM em termos de sobrevida global (SG) em pacientes com CPCNP usando dados do mundo real.	Terapia direcionada e imunoterapia	Pacientes tratados com TKI tiveram qualidade de vida melhor em comparação aos que receberam inibidores PD-1/PD-L1 e/ou quimioterapia.

Araghi et al. ¹²	Iran 2023	Investigar estratégias de terapia direcionada no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas.	Conhecimento dos biomarcadores, imunoterapia combinada e a combinação terapia-imunoterapia	O CPCNP em estágio 0 é curável por cirurgia, sem quimioterapia ou radioterapia. Inibidores podem substituir a quimioterapia.
Bayram et al. ¹³	Turquia 2023	Descrição de um caso raro de câncer de pulmão	Terapia direcionada com inibidores.	Inibidores de ALK exercem efeito positivo na progressão da doença.
Kim et al. ¹⁴	Coreia 2023	Discutir as melhorias na entrega de medicamentos alcançadas com nanocarregadores à base de lipídios, obstáculos e atuações clínicas.	Nanocarregadores à base de lipídios para distribuir medicamentos.	Nanocarreadores à base de lipídios são versáteis, podem ser modificados quimicamente, usados em vários métodos e transportar medicamentos com segurança.
Orstad et al. ¹⁵	Noruega 2023	Investigar tomada de decisões de pacientes e familiares no progresso da doença	Terapia combinada	Os tratamentos de primeira linha não se baseiam em uma tomada de decisão compartilhada. A terapia adicional é mais complexa.
Vicidomini et al. ¹⁶	Itália 2023	Revisão de 10 artigos	Novas técnicas de radioterapia,	Terapias biológicas do câncer de pulmão, terapia direcionada,

			imunoterapia, terapias direcionadas	imunoterapia e outras conquistas que poderiam melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer de pulmão.
Altaf et al. ⁵	China 2022	Investigar inibidores dos pontos de controle imunológico.	Terapia direcionada e imunoterapia	A imunoterapia é um eficaz tratamento do carcinoma de pulmão e na erradicação das células cancerígenas.
Rivera-Conception et al. ¹⁷	EUA 2022	Destacar desafios nas terapias do CPCNP	Terapia direcionada	Principais desafios são a resistência nas diferentes formas do CPCNP a toxicidade e o alto custo desses agentes
Cheng et al. ⁴	China/ 2021	Discutir terapias potenciais para o CPCNP	Há uma variedade de tratamentos para o CPCNP (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, quimiorradioterapia, terapia direcionada e combinada.	A terapia combinada pode ser uma estratégia eficaz para superar a resistência aos TKI, visando a mutação genômica nativa e as alterações secundárias.
Gopal et al. ¹⁸	India/ 2021	Relato de tratamento de pacientes com câncer de pulmão na Índia.	Quimioterapia, gefitinibe, terapia direcionada, cirurgia	Devem ser tomadas medidas apropriadas para garantir a administração adequada e a adesão às terapias disponíveis.
Wang et al. ¹⁹	China/ 2021	Resumir tratamento da metástase de	Cirurgia, radioterapia, quimioterapia,	O estudo de marcadores prognósticos é útil para

		CPCNP no sistema nervoso central	imunoterapia e terapia direcionada.	triagem de populações com potenciais benefícios terapêuticos.
Xie et al. ²⁰	China/2021	Revisar fatores que influenciam a metástase de CPCNP	Terapia direcionada e imunoterapia	Compreender o tamanho dos macrófagos e seus mecanismos é relevante para selecionar opções de tratamento eficazes.

A literatura apontou que quimioterapia, cirurgia e radioterapia são os tratamentos mais comuns do câncer de pulmão^{4-5,7,12,19}. A quimioterapia é um braço de tratamento de controle em todos os estágios do câncer de pulmão^{4,7,10}, porém, conforme a progressão da doença, a quimioterapia (platina e taxano) pode falhar¹³, reduzindo a taxa de sobrevivência dos pacientes⁸.

Conforme a análise dos artigos, os tipos de tratamentos mais citados foram a terapia direcionada^{4-6,10-11,13,16-20} e a imunoterapia^{5,7,11-12,16,19-20}.

A terapia direcionada com inibidores é o tratamento de primeira linha^{4,6,12}. O cancro pode ser controlado bloqueando os genes-alvo relacionados com a progressão das células tumorais sem causar danos visíveis às células normais¹². Para Wang et al.¹⁹, a terapia direcionada tem um efeito rápido, mas de curto prazo, resultando em inevitável resistência aos medicamentos. De acordo com Bayram et al.¹³, o tratamento alcançará resultados positivos se a aplicação da porcentagem de inibidores respeitar a heterogeneidade tumoral.

Rivera-Conception et al.¹⁷ atentaram para a toxicidade, resistência, o acesso e altos custos dos medicamentos e acrescentou que terapia combinada poderá combater a resistência com a combinação de medicamentos. Entretanto, Cheng et al.⁴ acreditam que esse tipo de tratamento pode aumentar a toxicidade associada aos medicamentos. Para Vicidomini¹⁶ o tratamento adequado dependerá do tipo de câncer de pulmão. Tumores primários comuns, geralmente, são completamente extraídos. Já para os

extremamente agressivos existem poucas opções de tratamento.

As imunoterapias isoladas ou em combinação com terapias específicas podem ser a opção curativa definitiva⁷. O bloqueio dos pontos de controle imunológico provou ser mais eficaz do que o tratamento quimioterápico padrão⁵. Em comparação com a quimioterapia, a imunoterapia apresenta menos efeitos colaterais, pois utiliza a atividade das células imunológicas do corpo para remover células cancerígenas. No entanto, não está totalmente isento de efeitos colaterais, tais como inflamação¹⁴ e, o início desse tipo de tratamento, pode ser tardio¹⁹.

Existem dificuldades em garantir a troca adequada de informações, estruturas organizacionais e autonomia do paciente na tomada de decisões sobre o tratamento do câncer de pulmão¹⁵ que tem tendência a metastatizar para ossos, cérebro, gânglios linfáticos e fígado. Os tratamentos para essas metástases variam muito. O Zorifertinib pode ser uma arma terapêutica clinicamente eficaz²⁰.

Fatores sociais, econômicos e psicológicos podem interferir na adesão ao tratamento do câncer de pulmão¹⁸. Mesmo que alguns medicamentos sejam disponibilizados gratuitamente, como a quimioterapia e o gefitinibe¹⁸, a imunoncologia pré-operatória apresenta custos altos¹⁰. Há uma necessidade substancial de opções de tratamento seguras que não criem encargos econômicos⁷, que permitam maior adesão e reduzam o abandono ao tratamento¹⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos inúmeros avanços no tratamento do câncer de pulmão, não existe um padrão, cada paciente precisa de ajustes individuais. A comunicação entre médico e paciente pode ser a chave para fornecer terapia anticâncer personalizada.

REFERÊNCIAS

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87-108.

2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.



- 3 Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220-233.
- 4 Cheng Y, Zhang T, Xu Q. Therapeutic advances in non-small cell lung cancer: focus on clinical development of targeted therapy and immunotherapy. *MedComm.* 2021;2:692-729.
- 5 Altaf R, Jadoon SS, Muhammad SA, Ilyas U, Duan Y. Recent advances in immune checkpoint inhibitors for non-small lung cancer treatment. *Front Oncol.* 2022;12:1-10.
- 6 Guo H, Zhang J, Qin C, Yan H, Luo X, Zhou H. Advances and challenges of first-line immunotherapy for non-small cell lung cancer. A review. *Medicine.* 2024;103(3):1-14.
- 7 Barr T, Ma S, Li Z, Yu J. Recent advances and remaining challenges in lung cancer therapy. *Chinese Med J.* 2024;137(5):533-546.
- 8 Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2019;5:1749–1768.
- 9 Cardoso RC, Carlo MMRP. Fadiga em pacientes com câncer de pulmão: uma revisão sistemática de literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2013;59(4):575-582.
- 10 Houda I, Dickhoff C, Groot CAU, Damhuis RAM, Reguart N, Provencio M *et al.* Challenges and controversies in resectable non-small cell lung cancer: a clinician's perspective. *Lancet Reg Health.* 2024;38:1-18.
- 11 Kästner A, Kron A, Berg Nvd, Moon K, Scheffer M, Schilinger G *et al.* Evaluation of the effectiveness of a nationwide precision medicine program for patients with advanced non-small cell lung cancer in Germany: a historical cohort analysis. *Lancet Reg Health.* 2024;36:1-13.
- 12 Araghi M, Mannai R, Maleki AH, Hamidi A, Rostami S, Safa SH *et al.* Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell Int.* 2023;23(162):1-26.
- 13 Bayram E, Toyran T, Güney B, Uguz AH, Gümürdülü D, Paydas S. Issues with the targeted therapy of non-small cell lung cancer with thyroid metastases: A case report. *Medicine Int.* 2023;3(6):1-5.
- 14 Kim S-J, Puranik N, Yadav D, Jin J-O, Lee PCW. Lipid nanocarrier-based drug delivery systems: therapeutic advances in the treatment of lung cancer. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:2659-2676.
- 15 Orstad S, Øystein F, Madebo T, Gulbrandsen P, Strand R, Lindemark F *et al.* "The challenge in the complexity" – A qualitative study about decision-making in advanced lung cancer treatment. *Lung Cancer.* 2023;183:1-8.
- 16 Vicidomini G. Current challenges and future advances in lung cancer: genetics, instrumental diagnosis and treatment. *Cancers (Basel).* 2023;15(14):1-6.
- 17 Rivera-Concepcion J, Uprety D, Adjei AA. Challenges in the use of targeted therapies in non-small cell lung cancer. *Cancer Res Treat.* 2022;54(2):315-329.



18 Gopal V, Dubashi B, Kayal S, Penumadu P, Rajaram M, Karunanithi G et al. Challenges in the management of lung cancer: real-world experience from a tertiary center in South India. *South Asian J Cancer*. 2021;10:175-182.

19 Wang B, Guo H, Xu H, Yu H, Chen Y, Zhao G. Research progress and challenges in the treatment of central nervous system metastasis of non-small cell lung cancer. *Cells*. 2021;10:1-19.

20 Xie S, Wu Z, Qi Y, Wu B, Zhu Z. The metastasizing of lung cancer: recent advances and therapeutic challenges. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:1-18.