

Perspectivas no tratamento do câncer de pulmão: análise das vias de sinalização e biomarcadores

Perspectives in the treatment of lung cancer: analysis of signaling pathways and biomarkers

Perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón: análisis de vías de señalización y biomarcadores

Recebido: 06/11/2021 | Revisado: 13/11/2021 | Aceito: 11/05/2022 | Publicado: 15/05/2022

Ronilson Ferreira Xavier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3025-8187>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: ronilson.ferreira.069@ufrn.edu.br

Gabriel Henrique Cardoso Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3614-0385>
Faculdade de Medicina de Catanduva, Brasil
E-mail: gabriel_henriquec@hotmail.com

Charles Henrique Estrela Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2955-5240>
Faculdade Santa Maria, Brasil
E-mail: charles_moreirag@hotmail.com

Daianne Estrela Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9439-5642>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: daianne_eg@hotmail.com

Cláudio Gonçalves Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5228-280X>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: claudiogmoreira@hotmail.com

João Lucas Caldas Minervino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8046-6091>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: lucas.minervino.111@ufrn.edu.br

Jardeson Joaquim Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-4199>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: jardesonbezerra1990@gmail.com

Resumo

O câncer de pulmão tem a incidência mais alta e a maior taxa de mortalidade em todo o mundo. A medicina de precisão melhorou significativamente as opções terapêuticas, aumentando as taxas de sobrevivência. No entanto, um número significativo de pacientes não é elegível para terapias direcionadas. Assim, a caracterização molecular e a definição de assinaturas gênicas baseadas no enriquecimento de vias podem ser essenciais para o manejo clínico e a compreensão do plano terapêutico. Objetiva-se definir assinaturas moleculares, vias enriquecidas e biomarcadores do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), delineando um painel molecular de expressão gênica. O estudo bibliográfico realizado foi do tipo revisão rápida, com buscas nas bases de dados eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando-se os descritores “câncer de pulmão”, “biomarcadores”, “enriquecimento de vias” e “biomarcadores neoplásicos”. Logo, foi possível identificar genes diferencialmente expressos e sua inscrição em possíveis vias de sinalização, que podem ser importantes alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Câncer de pulmão de não pequenas células; Marcadores tumorais; Terapia biológica.

Abstract

Lung cancer has the highest incidence and the highest mortality rate in the world. Precision medicine has significantly improved therapeutic options, increasing survival rates. However, a significant number of patients are not eligible for targeted therapies. Thus, molecular characterization and definition of gene signatures based on pathway enrichment can be essential for clinical management and understanding of the therapeutic plan. The objective is to define molecular signatures, enriched pathways and biomarkers of non-small cell lung cancer (NSCLC), outlining a molecular panel of gene expression. The bibliographic study performed was a quick review, with searches in the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO)

electronic databases, using the descriptors "lung cancer", "molecular signatures", "enrichment of pathways" and "neoplastic biomarkers". Therefore, it was possible to identify differentially expressed genes and their inscription in possible signaling pathways, which can be important therapeutic targets.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Tumor markers; Biological therapy.

Resumen

El cáncer de pulmón tiene la mayor incidencia y la mayor tasa de mortalidad del mundo. La medicina de precisión ha mejorado significativamente las opciones terapéuticas, aumentando las tasas de supervivencia. Sin embargo, un número significativo de pacientes no son elegibles para terapias dirigidas. Por lo tanto, la caracterización molecular y la definición de firmas genéticas basadas en el enriquecimiento de la vía pueden ser esenciales para el manejo clínico y la comprensión del plan terapéutico. El objetivo es definir firmas moleculares, rutas enriquecidas y biomarcadores del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), delineando un panel molecular de expresión génica. El estudio bibliográfico realizado fue de revisión rápida, con búsquedas en las bases de datos electrónicas de Literatura Latinoamericana y Caribeña en Ciencias de la Salud (LILACS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando los descriptores "cáncer de pulmón", "firmas moleculares", "enriquecimiento de vías" y "biomarcadores neoplásicos". Entonces fue posible identificar genes expresados diferencialmente y su inscripción en posibles vías de señalización, que pueden ser importantes dianas terapéuticas.

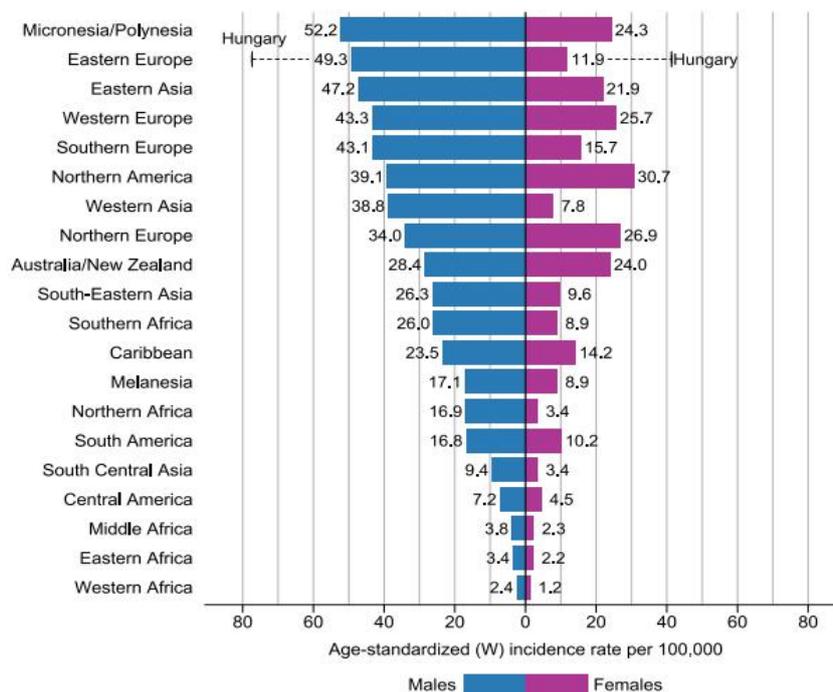
Palabras clave: Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Marcadores tumorales; Terapia biológica.

1. Introdução

Com a transição epidemiológica característica do mundo pós-guerra fria, as doenças infecciosas deixaram de ser a principal causa de óbito global cedendo lugar às doenças crônicas não transmissíveis, ganhando destaque o câncer (Mauro Zamboni, 2002). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015, o câncer foi a primeira ou segunda causa de morte antes dos 70 anos em 91 dos 172 países avaliados, e ocupa o terceiro ou quarto lugar em outros 22 países (Ahmedin et al., 2011). Em 2018, o câncer foi responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes e, globalmente, cerca de uma em seis mortes é devido a essa doença. De acordo com a *American Cancer Society*, a projeção para 2019 era de 1.762.450 casos novos e 606.880 mortes em decorrência da doença nos Estados Unidos (Bray et al., 2018).

Em relação aos tipos de câncer, a neoplasia de pulmão apresenta distribuição mundial, sendo o terceiro tipo mais incidente em mulheres e o mais incidente em homens, superando até o câncer de próstata (Ahmedin et al., 2011). Estatísticas sobre esse tipo de neoplasia da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency of Research on Cancer*) apontaram para 2018 2,1 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes, representando cerca de um quinto (18,4%) do total de óbitos por câncer mundialmente (Bray et al., 2018). Ademais, as taxas de incidência na população masculina vêm reduzindo de forma constante nos últimos anos, ao passo que na população feminina, os números estão aumentando (Figura 1) (Bray et al., 2018; Araujo, 2018). No Brasil, foi esperado para 2018 cerca de 31.270 mil novos casos, sendo 18.740 em homens e 12.530 em mulheres (Bray et al., 2018).

Figura 1. Incidência mundial do câncer de pulmão de acordo com a idade e com o sexo.



Fonte: Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;00(00):1–31.

O câncer de pulmão surge pelo acúmulo gradual de anormalidades genéticas que transformam o epitélio brônquico benigno em um tecido neoplásico, tendo como principal agressão genética conhecida a fumaça do cigarro (Vinay Kumar et al., 2013). As evidências clínicas em grande parte são obtidas pelas observações de alterações histológicas no epitélio de revestimento do trato respiratório em fumantes habituais, sendo que cerca de 80% dos casos são associados ao uso contínuo do tabaco (Vinay Kumar et al., 2013). Portanto, além do cigarro, outros fatores também influenciam no desenvolvimento da neoplasia, tornando imprescindível o estudo e a investigação histológica e molecular da doença.

As manifestações clínicas são variáveis, dependendo da localização do tumor, podendo ter presença de metástases e síndromes paraneoplásicas. Os efeitos locais correspondem a tosse, hemoptise, dor torácica, sibilos ou estridor e dispneia (Ahmedin et al., 2011). As metástases extrapulmonares para o câncer de pulmão ocorrem mais frequentemente para o fígado, glândulas adrenais, ossos e sistema nervoso central (Mauro Zamboni, 2002; Ahmedin et al., 2011). Em relação aos efeitos metastáticos, eles variam a depender da região metastizada (Ahmedin et al., 2011; Mountain, 2000). As síndromes paraneoplásicas acometem cerca de 10 a 20% dos pacientes, sendo mais comuns naqueles portadores de carcinoma indiferenciado de pequenas células (Mountain, 2000).

A presença de sintomas é sinal de mau prognóstico (Ahmedin et al., 2011). Observa-se 25% de sobrevida em cinco anos para pacientes com neoplasia de pulmão sintomáticos, enquanto que 56% para os assintomáticos (Ahmedin et al., 2011; Travis et al., 2011). Pacientes com sinais e sintomas compatíveis com câncer de pulmão devem ser investigados imediatamente para se chegar ao diagnóstico definitivo o mais precocemente possível (Mountain, 2000). Os principais exames de diagnóstico e avaliação da extensão tumoral são: radiografia de tórax, tomografia computadorizada, ressonância magnética, citologia de escarro, broncofibroscopia, PET scan, toraconcentese e biópsia pleural (Ahmedin et al., 2011; Mountain, 2000).

O prognóstico da doença é desfavorável na maior parte das vezes, sendo que a correlação entre incidência de câncer de pulmão e mortalidade resulta de uma média de sobrevida de cinco anos, sendo que a taxa de mortalidade é maior que 90% (Mountain, 2000).

Histologicamente, ela é dividida em dois grupos principais: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) (Duan, 2014). O CPPC é um tumor epitelial maligno composto de pequenas células de citoplasma escamoso, tem localização central, representa cerca de 20% dos casos e está fortemente associado ao tabagismo (Duan, 2014; Torre, 2016; Travis et al., 2011). O CPNPC é o tipo histológico mais comum e mais estudado, com incidência de 80% de todos os casos de câncer de pulmão, incluindo três subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes (Travis et al., 2011).

Dentre esses últimos, o adenocarcinoma é o mais prevalente, tem localização periférica, é mais frequente em mulheres e pode ou não estar associado ao hábito de fumar (Torre, 2016). O carcinoma de células escamosas surge, em sua maioria, no hilo ou nas proximidades devido a evasão do sistema imunológico e está associado, em quase todos os casos, com o tabagismo (Travis et al., 2011; Torre, 2016). O carcinoma de grandes células apresenta-se em grandes massas com área de necrose, sem cavitação (Travis et al., 2011; Torre, 2016).

Diante disso, o presente estudo visa, em linhas gerais, analisar as vias desreguladas baseadas no perfil de expressão gênica, com o intuito de aprimorar o manejo clínico dos pacientes com neoplasia pulmonar, visando aumentar a sobrevida e diminuir o número de óbitos pela doença. Pretendendo, dessa forma, definir assinaturas moleculares baseado em características clinicopatológicas e moleculares do câncer de pulmão de não pequenas células; identificar as vias enriquecidas em diferentes grupos histológicos, moleculares e com diferentes tipos de exposição ao tabaco com câncer de pulmão de não pequenas células; e definir potenciais biomarcadores baseados em expressão gênica com valor diagnóstico, prognóstico e preditivo.

2. Metodologia

O estudo bibliográfico realizado foi do tipo revisão rápida, definida como uma forma de síntese do conhecimento que acelera o processo de condução de uma revisão sistemática tradicional, por meio da simplificação ou omissão de uma variedade de métodos, com o objetivo de produzir evidências de maneira eficiente em termos de recursos (Hamel et al., 2020). O trabalho foi executado entre maio e junho de 2021. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando-se os descritores “câncer de pulmão”, “assinaturas moleculares”, “enriquecimento de vias” e “biomarcadores neoplásicos”. Foram retirados artigos duplicados, trabalhos de conclusão de curso (TCC), dissertações, teses.

No intuito de evitar ao máximo a presença de viés, a busca e a seleção dos estudos foram realizadas por dois revisores, com uma discussão final em busca de um consenso acerca dos artigos que seriam incluídos. A extração dos dados, assim como a busca e seleção dos estudos, também foi feita por dois revisores – em caso de discordância um terceiro revisor era consultado. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi feita por meio de ferramentas específicas para cada tipo de estudo.

3. Resultados e Discussão

Através das buscas efetivadas nas bases de dados, encontraram-se 98 artigos na LILACS e 14 artigos na SciELO, totalizando 112 artigos, que após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, reduziram-se à 23 documentos, os quais foram utilizados para a confecção da presente revisão; sendo eles, 15 artigos retirados da base LILACS e 8 da base SciELO, nos idiomas inglês e português.

Os avanços recentes na biologia molecular e nas tecnologias em larga escala permitiram a identificação de alterações moleculares capazes de direcionar o manejo clínico seja por seu valor prognóstico ou preditivo (Pacheco, 2002). Estudos

epidemiológicos moleculares, em particular dos genes TP53, KRAS e EGFR, demonstram padrões e frequências de mutação notavelmente diferentes entre cânceres de pulmão em nunca fumantes e fumantes.

Entre os genes supressores tumorais, o mais frequentemente mutado em CPNPC é o *TP53* (Hiley et al., 2016). Apesar de ele não direcionar o manejo clínico, encontra-se alterado em cerca de 50% dos casos de adenocarcinoma e em mais de 80% dos casos de carcinoma de células escamosas (Pacheco, 2002; Sedlacek, 2000).

Genes mutados da família *RAS* são os oncogenes mais comumente encontrados nas neoplasias malignas humanas (Pacheco, 2002; Sedlacek, 2000). Mutações nos códons 12 e 13 do gene *KRAS* são frequentemente observadas em CPNPC, principalmente em histologia não escamosa e pacientes fumantes (Sedlacek, 2000; Leal et al., 2019; Freitas, 2008). Tumores contendo mutação em *KRAS* estão relacionados a baixa sobrevida, uma vez que são mais agressivos quando comparados com os sem mutação em *KRAS* (Pacheco, 2002; Capelozzi, 2001; Leal et al., 2019). Apesar desse gene ainda não ser um alvo terapêutico para câncer de pulmão, ele tem um papel prognóstico importante e é frequentemente associado a evoluções desfavoráveis. Com isso, estratégias combinadas para combater as mutações no *KRAS* podem ser promissoras (Leal et al., 2019).

O receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) apresenta-se frequentemente mutado nos exons 18 e 21 em pacientes com CPNPC, especialmente aqueles com o subtipo adenocarcinoma (Lopes, 2015; Castro Junior, 2019). A frequência de suas mutações varia em todo o mundo (de 8 a 13% nas populações europeias a 27 a 60% nas populações asiáticas) de acordo com o gênero, etnia e exposição ao tabaco (Capelozzi, 2001). Nesse contexto, os pacientes carreadores destas mutações e que fazem o uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs) apresentam uma alta taxa de resposta ao tratamento resultando em uma alta na sobrevida destes pacientes (Capelozzi, 2001; Lopes, 2015).

Diretrizes recentes recomendam que todos pacientes com CPNPC avançado sejam submetidos a testes moleculares para mutações ativadoras do gene *EGFR*, rearranjos do gene *ALK* e rearranjos do gene *ROS1* e, se possível, que sejam também testados os genes *BRAF*, *MET*, *RET*, *ERBB2 (HER2)* e *KRAS*, uma vez que pacientes com estas alterações podem ser beneficiados com inibidores de tirosina quinase bem como com possível predição de prognóstico (Lopes, 2015; Castro Junior, 2019). Além disso, em caso de ausência destas alterações *drivers*, os pacientes devem ser submetidos a testes de expressão de *PD-L1* (ligante de morte celular programada) nas células tumorais e inflamatórias (Capelozzi, 2001; Castro Junior, 2019). Isso porque ele pode ser um biomarcador preditivo de resposta aos inibidores de *programmed death 1/programmed death-ligand 1* (Capelozzi, 2001; Castro Junior, 2019). No entanto, apesar dos avanços nas modalidades terapêuticas e na medicina personalizada, um número importante de pacientes com CPNPC permanecem sem alternativas terapêuticas.

Dessa forma, em relação aos subtipos histológicos, apesar dos avanços no direcionamento das vias de sinalização no CPNPC, as mutações mais prevalentes encontradas no câncer de pulmão são aquelas do gene supressor de tumor *TP53*, que atualmente não são alvo farmacológico (Wang et al., 2019). O adenocarcinoma geralmente contém mutações de perda de função em outros genes supressores de tumor – sendo os mais proeminentes, além do *TP53*, a perda de função de *LKB1/STK11*, *NF1*, *CDKN2A*, *SMARCA4* e *KEAP1* (Shtivelman et al., 2014). Os tumores de células escamosas têm uma sobreposição diferente de mutações: *TP53* na maioria dos tumores e inativação de qualquer um dos seguintes: *CDKN2A*, *PTEN*, *KEAP1*, *MLL2*, *HLA-A*, *NFE2L2*, *NOTCH1* e *RBI* (Shtivelman et al., 2014; Leite et al., 2012). Estes são alvos terapêuticos desafiadores, apesar de estarem sendo desenvolvidas estratégias para direcionamento indireto, isto é, envolvendo proteínas ativadas nas vias governadas por supressores de tumores (Shtivelman et al., 2014; Wang et al., 2019; Leite et al., 2012).

As vias de sinalização envolvidas na tumorigênese são ferramentas para o diagnóstico, prognóstico, acompanhamento clínico e terapias direcionadas ao câncer (Wang et al., 2019). Para o câncer de pulmão, as principais vias de sinalização que podem fornecer roteiros para a terapia incluem: vias promotoras de crescimento (Receptor do Fator de Crescimento

Epidérmico/RAS/fosfatidilinositol 3-quinases), vias inibidoras de crescimento (p53/Rb/P14ARF, STK11), vias apoptóticas (BCL-2/BAX/FAS/FASL) e genes de reparo (Shtivelman et al., 2014; Wang et al., 2019).

A maioria das vias de sinalização estimulatórias são lideradas por oncogenes, que direcionam as células para um fenótipo maligno (Shtivelman et al., 2014). As proteínas oncogênicas, sejam elas mutadas ou com alteração em sua expressão, acabam por desencadear uma desregulação das vias de sinalização levando à proliferação descontrolada (Shtivelman et al., 2014; Wang et al., 2019).

A identificação de vias envolvidas na transdução de sinais desencadeados pela ativação de receptores por seus ligantes nas células tumorais tornou possível a descoberta de novos alvos terapêuticos do câncer de pulmão (Leite et al., 2012; Brambilla, 2009). A terapia-alvo é dirigida aos ligantes (fatores de crescimento), aos seus receptores e às moléculas envolvidas nas suas vias de sinalização intracelular (Leite et al., 2012).

As vias de transdução de sinal receptor tirosina-quinase são predominantemente afetadas no adenocarcinoma, e muito menos no carcinoma de células escamosas e no CPPC, enquanto a via PI3K é desregulada em mais da metade do carcinoma de células escamosas (Shtivelman et al., 2014). O CPPC é caracterizado pela interrupção das vias TP53 e RB1, embora, como mencionado, o próprio TP53 seja o gene mutado mais frequentemente em todos os tipos de câncer de pulmão (Shtivelman et al., 2014; Wang et al., 2019). Além disso, a desregulação epigenética é observada nos três tipos com frequência semelhante, mas envolve diferentes conjuntos de genes que são mutados (Wang et al., 2019; Brambilla, 2001). As vias de desenvolvimento ou diferenciação estão envolvidas de maneira mais proeminente no carcinoma de células escamosas e apenas um gene de desenvolvimento é afetado por mutações recorrentes no adenocarcinoma (Shtivelman et al., 2014) (Quadro 1).

Quadro 1: Vias de sinalização, genes envolvidos e suas frequências no AC (adenocarcinoma), SQCC (carcinoma de células escamosas) e SCLC (carcinoma de pequenas células).

PATHWAY	AC		SQCC		SCLC	
	%	Genes involved	%	Genes involved	%	Genes involved
RTK	50%	EGFR, ALK, MET, ERBB2, ROS, RET	27%	EGFR, FGFR1-3, ERBB2, ERBB3, DDR2	6%	FGFR1
RAS/RAF	25%	KRAS, NF1, BRAF, NRAS	22%	NF1, KRAS, HRAS, NRAS, RASA1, BRAF		
PI3K/AKT	10-12%	PIK3CA, PTEN, AKT1	59%	PIK3CA, PTEN, AKT1, AKT2, AKT3, TSC1-2	10%	PTEN
LKB1/AMPK	15-30%	LKB1				
TP53	50%	P53, MDM2	80%	TP53	80-90%	TP53
RB1/ CDKNA2	15-20	CDKNA2	79%	CDKNA2, RB1	100%	RB1, CCNE1
MYC	30%	MYC			16-30%	MYC, MYCN, MYCL
Epigenetic regulation	22%	SMARCA4, ARID1A, SETD2	20%	MLL2	19%	EP300, CREBBP, MLL
Developmental pathway	20%	NKX2.1/TTF1	44%	SOX2, TP63, NOTCH1, NOTCH2, ASCL4, FOXP1	20%	SLIT2, EPHA7
Oxidative stress response	10%	KEAP1	34%	KEAP1, NRF2, CUL3		

Fonte: Shtivelman, E., et al. (2014) Vias moleculares e alvos terapêuticos no câncer de pulmão. *Oncotarget*, 5(6), 1392.

As principais vias de sinalização dos fatores de crescimento envolvem a via PI3K/Akt (Fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase b) e a via Ras/Raf/MEK/MAPK, as quais têm funções importantes no crescimento, metabolismo,

sobrevivência e divisão celular (Leite et al., 2012). Estas vias interagem entre si para regular o crescimento celular e a carcinogênese, sendo importante alvo terapêutico (Leite et al., 2012; Geiss et al., 2008).

O teste molecular para EGFR, EML4-ALK e KRAS tornou-se um procedimento de diagnóstico de rotina no adenocarcinoma (Shtivelman et al., 2014). Para as outras formas de câncer de pulmão, o desenvolvimento de terapias direcionadas são menores, mas com muitos ensaios clínicos em andamento (Shtivelman et al., 2014; Leite et al., 2012).

4. Conclusão

Conclui-se que o desenvolvimento de terapias direcionadas e imunológicas vem transformando o diagnóstico e o tratamento do câncer de pulmão. Genes diferencialmente expressos podem distinguir diferentes subtipos histológicos, estádios tumorais e subtipos moleculares. Ademais, painéis moleculares baseados em assinaturas gênicas devem ser empregados para determinação de tratamento e predição de prognóstico de diversos tipos de tumores. Com isso, uma expressão gênica econômica pode melhorar o manejo clínico desses pacientes para aplicação na prática clínica em um futuro próximo. Nesse sentido, sugere-se que mais estudos sejam realizados, objetivando a ampliação do conhecimento acerca de novas terapias direcionadas para o tratamento do câncer de pulmão.

Referências

- Araujo, L. H., Baldotto, C., Castro, G., Jr, Katz, A., Ferreira, C. G., Mathias, C., Mascarenhas, E., Lopes, G. L., Carvalho, H., Tabacof, J., Martínez-Mesa, J., Viana, L. S., Cruz, M. S., Zukin, M., Marchi, P., Terra, R. M., Ribeiro, R. A., Lima, V., Werutsky, G., Barrios, C. H., & Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (2018). Lung cancer in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 44(1), 55–64. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000135>
- Brambilla, E., & Gazdar, A. (2009). Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *The European respiratory journal*, 33(6), 1485–1497. <https://doi.org/10.1183/09031936.00014009>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Capelozzi, V. L. (2001). Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. *J. Pneumologia*, 27(6), 321–328. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000600006>
- Castro, G., Jr., Harada, G., & Mello, E.S. (2019). A importância da caracterização molecular no câncer de pulmão. *J. bras. pneumol.*, 45(3). <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190139>
- Duan, M. C., Zhong, X. N., Liu, G. N., & Wei, J. R. (2014). The Treg/Th17 paradigm in lung cancer. *Journal of immunology research*, 2014, 730380. <https://doi.org/10.1155/2014/730380>
- Freitas, C.S. (2008). Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. *Revista brasileira de Cancerologia*, 54(1), 79–86. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2008v54n1.1763>
- Geiss, G. K., Bumgarner, R. E., Birditt, B., Dahl, T., Dowidar, N., Dunaway, D. L., Fell, H. P., Ferree, S., George, R. D., Grogan, T., James, J. J., Maysuria, M., Mitton, J. D., Oliveri, P., Osborn, J. L., Peng, T., Ratcliffe, A. L., Webster, P. J., Davidson, E. H., Hood, L., & Dimitrov, K. (2008). *Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. Nature biotechnology*, 26(3), 317–325. <https://doi.org/10.1038/nbt1385>
- Hamel, C., Michaud, A., Thuku, M., Skidmore, B., Stevens, A., Nussbaumer-Streit, B., & Garritty, C. (2021). Defining Rapid Reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. *Journal of clinical epidemiology*, 129, 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.041>
- Hiley, C. T., Le Quesne, J., Santis, G., Sharpe, R., de Castro, D. G., Middleton, G., & Swanton, C. (2016). Challenges in molecular testing in non-small-cell lung cancer patients with advanced disease. *Lancet (London, England)*, 388(10048), 1002–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31340-X)
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69–90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- Kumar, V. Abbas, A.K., & Aster, J.C. (2013). Robbins patologia básica. (9nd ed.). Elsevier.
- Leal, L. F., de Paula, F. E., De Marchi, P., de Souza Viana, L., Pinto, G., Carlos, C. D., Berardinelli, G. N., Mizziara, J. E., da Silva, C. M., Silva, E., Pereira, R., de Oliveira, M. A., Scapulatempo-Neto, C., & Reis, R. M. (2019). Mutational profile of Brazilian lung adenocarcinoma unveils association of EGFR mutations with high Asian ancestry and independent prognostic role of KRAS mutations. *Scientific reports*, 9(1), 3209. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39965-x>

- Leite, C. A. V. G., Costa, J. V. G., Callado, R.B., Torres, J. N., Jr., R. C. P. L., & Ribeiro, R. A. (2012). Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 8(29), 130-142. http://www.sbec.org.br/app/webroot/Site_RBOC_OFICIAL/pdf_edicao_29/artigo4.pdf
- Lopes, G. L., Vattimo, E. F., & Castro Junior, G. d. (2015). Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 41(4), 365–375. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004531>.
- Mountain C. F. (2000). The international system for staging lung cancer. *Seminars in surgical oncology*, 18(2), 106–115. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2388\(200003\)18:2<106::aid-ssu4>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2388(200003)18:2<106::aid-ssu4>3.0.co;2-p).
- Pacheco, F. A., Paschoal, M. E. M., & Carvalho, M. G. C. (2002). Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. *J Pneumol*, 28(3), 143-49. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862002000300006>
- Sedlacek H. H. (2000). Kinase inhibitors in cancer therapy: a look ahead. *Drugs*, 59(3), 435–476. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059030-00004>.
- Shtivelman, E., Hensing, T., Simon, G. R., Dennis, P. A., Otterson, G. A., Bueno, R., & Salgia, R. (2014). Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. *Oncotarget*, 5(6), 1392–1433. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1891>.
- Torre, L.A., Siegel, R.L., & Jemal, A. (2016). Estatísticas de câncer de pulmão. In: Ahmad, A., Gadgeel, S. (eds) Câncer de pulmão e medicina personalizada. *Avanços em Medicina Experimental e Biologia*, vol 893. *Springer, Cham*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1.
- Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., Beer, D. G., Powell, C. A., Riely, G. J., Van Schil, P. E., Garg, K., Austin, J. H., Asamura, H., Rusch, V. W., Hirsch, F. R., Scagliotti, G., Mitsudomi, T., Huber, R. M., Ishikawa, Y., Jett, J., & Yankelwitz, D. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(2), 244–285. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>.
- Wang, L., Pei, Y., Li, S., Zhang, S., & Yang, Y. (2019). Distinct Molecular Mechanisms Analysis of Three Lung Cancer Subtypes Based on Gene Expression Profiles. *Journal of computational biology: a journal of computational molecular cell biology*, 26(10), 1140–1155. <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0046>.
- Zamboni, M. (2002). Epidemiologia do câncer do pulmão. *J. Pneumologia*, 28(1), 41-47.