



## 2º CONGRESSO ALAGIPE DE CÂNCER DE PULMÃO

02 E 03 DE AGOSTO DE 2024

📍 RITZ LAGOA DA ANTA MACEIÓ



### EFICÁCIA DA TERAPIA ALVO COM INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO ALK-POSITIVO

2º CONGRESSO ALAGIPE DE CÂNCER DE PULMÃO, 2ª edição, de 02/08/2024 a 03/08/2024  
ISBN dos Anais: 978-65-5465-110-3

**SAMPAIO; Beatriz de Almeida <sup>1</sup>, ARAÚJO; Maria Clara Barros de Sousa <sup>2</sup>, VASCONCELOS; Maria Eduarda do Amaral Silva <sup>3</sup>, SAMPAIO; Mariana Toledo Calheiros Nobre <sup>4</sup>, BORGES; Mário Gabriel Almeida <sup>5</sup>, MELO; Thereza Raquel Batista <sup>6</sup>**

#### RESUMO

**INTRODUÇÃO** O câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) representa aproximadamente 85% de todos os casos de câncer de pulmão e é a principal causa de morte relacionada ao câncer. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio avançado e requer tratamento sistêmico. Apesar dos avanços na quimioterapia e imunoterapia, o prognóstico para pacientes no estágio IV ainda é desfavorável. No entanto, a identificação de mutações oncogênicas, como as mutações na quinase do linfoma anaplásico (ALK), define um grupo específico de pacientes que podem se beneficiar de terapias direcionadas. Destaca-se que rearranjos do linfoma quinase anaplásico são detectados em 3-7% dos cânceres de pulmão de células não pequenas e a identificação de pacientes com essas alterações leva a um direcionamento de alterações genômicas para o tratamento desses pacientes e desenvolvimento de inibidores de ALK. **OBJETIVO** Compreender qual é o efeito da terapia alvo com inibidores da tirosina cinase no tratamento de CA de pulmão ALK-positivo **METODOLOGIA** O estudo consiste em uma Revisão Sistemática a qual os artigos foram selecionados até Junho de 2024, por meio de uma estratégia de busca nas bases de dados PubMed e BVS, em que os descritores “Inhibitors”, “Tyrosine Kinase”, “Target Therapy”, “Lung cancer” e “ALK positive” foram utilizados juntamente com o operador booleano “AND” e limitados aos últimos 5 anos. Após a leitura do título e resumo de 350 artigos, 15 deles foram pré-selecionados para leitura na íntegra. Posteriormente, 9 artigos foram excluídos pois não retratavam a eficácia ou não se tratavam de CA com ALK positivo, restando assim 6 artigos para o presente estudo. **RESULTADOS** O linfoma quinase anaplásico é uma tirosina transmembrana que pertence à superfamília de receptores de insulina que regulam o crescimento celular e podem desencadear a transformação neoplásica. Oncogenes ALK formados de

<sup>1</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, beatriz.bia.as@hotmail.com

<sup>2</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, clarabarroosss@gmail.com

<sup>3</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, maaduvasc@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL, mariana.sampaio@academico.uncisal.edu.br

<sup>5</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, gabmarioborges@gmail.com

<sup>6</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, therezaraquel33@gmail.com

forma aberrante, causados principalmente por mutações de fusão, mutações de ganho de função ALK ou amplificação de ALK, foram identificados em vários tipos de câncer, como CPNPC. ALK é ativado mediante a ligação das proteínas ALKAL (ligantes endógenos de ALK) ao seu domínio extracelular, o que resulta na dimerização, autofosforilação e ativação subsequente de vias de sinalização essenciais para a proliferação, sobrevivência e diferenciação celular. As terapias direcionadas utilizando inibidores de tirosina quinase de moléculas pequenas (TKIs) para o CPNPC ALK-positivo têm aprimorado o prognóstico e o tratamento da patologia. Ao longo dos anos, foram desenvolvidos TKIs de múltiplas gerações para ALK, iniciando com crizotinibe (primeira geração), seguido por alectinibe, brigatinibe, ceritinibe e ensartinibe (segunda geração), e mais recentemente lorlatinibe (terceira geração). Realizando-se uma comparação entre os inibidores, observa-se que o crizotinibe é considerado um inibidor de primeira geração de ALK indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar não pequenas células (CPNPC) metastático cujos tumores são positivos para ALK ou para o oncogene c-ros 1 (ROS1). Ceritinibe é um inibidor de tirosina quinase que atua contra múltiplos alvos, incluindo ALK, o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R), o receptor de insulina (InsR) e ROS1. Adicionalmente, possui capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Devido à limitada penetração do crizotinibe no cérebro, muitos pacientes desenvolvem metástases no sistema nervoso central (SNC) e experimentam recorrência dentro de um ano. Por sua vez, o ceritinibe demonstra boa penetração na barreira hematoencefálica e pode superar certas resistências causadas pelo crizotinibe. Alectinibe é um inibidor seletivo da tirosina quinase que alveja ALK e o receptor da tirosina quinase (RET), mostrando atividade no SNC e sendo aprovado para pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK, com ou sem tratamento prévio com crizotinibe. Brigatinibe é um inibidor de tirosina quinase de amplo espectro contra ALK, ROS1, IGF-1R e tirosina quinase 3, inibindo mutantes resistentes a crizotinibe, ceritinibe e alectinibe. Entrectinibe é um inibidor seletivo das tirosina quinases receptoras de tropomiosina quinases (Trk) A/B/C, ROS1 e ALK, com atividade no sistema nervoso central. Notavelmente, entrectinibe é 30 vezes mais potente contra ROS1 do que o crizotinibe. Lorlatinibe é um inibidor de quinase com atividade contra ALK e ROS1, capaz de penetrar na barreira hematoencefálica. Apesar dos avanços no tratamento direcionado nota-se que a maioria dos pacientes tratados com terapia com inibidores de ALK acabam apresentando progressão da doença devido ao desenvolvimento de mecanismos de resistência aos medicamentos. A resistência às terapias podem ser classificadas como dependentes de ALK e independentes de ALK. Além disso, destaca-se que o direcionamento de pacientes que desenvolvem essa resistência é complicado devido a heterogeneidade dos mecanismos, dado que vias divergentes podem evoluir para focos metastáticos distintos. Estratégias terapêuticas foram desenvolvidas para inibir a ALK e prevenir a resistência à TKI ALK, dentre elas destaca-se a manutenção do mesmo tratamento além da progressão, além de terapias locais às lesões em progressão, terapias combinadas direcionadas a ALK e outras vias jusantes ou paralelas, novos conjugados de anticorpos ou combinações de inibidores de ALK com quimioterapia e imunoterapia. **CONCLUSÃO** Em resumo, destaca-se que os inibidores de tirosina quinase direcionados a ALK têm melhorado significativamente o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células ALK-positivo. No entanto, a resistência aos medicamentos continua sendo um desafio, dada a variedade de mecanismos de resistência. Estratégias terapêuticas

<sup>1</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, beatriz.bia.as@hotmail.com

<sup>2</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, clarabarrooosss@gmail.com

<sup>3</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, maaduvasc@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL, mariana.sampaio@academico.uncisal.edu.br

<sup>5</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, gabmarioborges@gmail.com

<sup>6</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, therezaraquel33@gmail.com

como manter o tratamento além da progressão, terapias locais para lesões em crescimento e combinações com outras terapias mostram-se promissoras para superar esses desafios e melhorar os resultados clínicos para os pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Terapia alvo, Câncer de pulmão, ALK positivo

<sup>1</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, beatriz.bia.as@hotmail.com

<sup>2</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, clarabarrooosss@gmail.com

<sup>3</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, maaduvasc@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL, mariana.sampaio@academico.uncisal.edu.br

<sup>5</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, gabmarioborges@gmail.com

<sup>6</sup> UNIMA/Afya - Centro Universitário de Maceió, therezaraquel33@gmail.com