

Últimos avanços na medicina sobre marcadores biológicos no diagnóstico e acompanhamento de neoplasias pulmonares

Latest medical advances on biomarkers in the diagnosis and follow-up of lung neoplasms

Recebido: 05/10/2022 | Revisado: 15/10/2022 | Aceitado: 17/10/2022 | Publicado: 21/10/2022

Mariana Acioly Cavalcanti de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0870-1595>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: marianacioly4@gmail.com

Matheus Acioly Cavalcanti de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-7379>
Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil
E-mail: Matheus.aciolys@gmail.com

Marina Acioly Cavalcanti de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0440-3451>
Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil
E-mail: marinaacioly@gmail.com

Vinicius José Paulino Vergetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6223-4983>
Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil
E-mail: vinicius.vergetti@hotmail.com

Jordy Silva de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-8927>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: jordycarvalho@hotmail.com

Arlene de Siqueira Mendes Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3130-6080>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: arlenesiqueira@outlook.com

Luiz Américo do Lago Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-7624>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: luiz_americo2009@hotmail.com

Klaus de Moraes Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3839-0457>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: klausfreire@gmail.com

Nathália Vieira de Souza Eugênio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0772-8937>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: nathaliavseug@gmail.com

Ruth Elen Gonçalves Sales da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-6974>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: ruthelengss@gmail.com

Vitor Mateus Rocha Bernardes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9331-1320>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: vitor mrb@hotmail.com

Bereneuza Tavares Ramos Valente Brasileiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5722-4668>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: bereneuza.brasileiro@unicap.br

Resumo

O câncer de pulmão é uma das neoplasias mais comum na atualidade, tendo uma alta taxa de mortalidade desse tipo de neoplasia que vêm aumentando, em parte pelo envelhecimento, crescimento populacional, mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Esses biomarcadores são ferramentas que podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer de pulmão detectado em estado inicial auxiliando nos processos de diagnóstico de malignidade, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognósticos, no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento prevendo uma resposta à terapia auxiliar para os casos com alto risco de reincidência. Dessa forma, a presente revisão propõe analisar e destrinchar

os possíveis biomarcadores encontrados nos cânceres de pulmão e influenciar e ajudar nos diagnósticos e prognósticos de neoplasias pulmonares. O presente estudo se trata de uma revisão sistemática, do tipo interativa e qualitativa, avaliando publicações de 2017 a 2022. Foi feito um levantamento na base de dados do PubMed, e pôde-se perceber a associação desses marcadores com o câncer de pulmão, sendo possível utilizar esses no diagnóstico precoce e na avaliação do prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias Pulmonares; Biomarcadores; Diagnóstico.

Abstract

Lung cancer is one of the most common neoplasms today, with a high mortality rate for this type of neoplasm that has been increasing, in part due to aging, population growth, changes in the distribution and prevalence of cancer risk factors, especially associated with socioeconomic development. These biomarkers are tools that can be useful in the clinical management of patients with lung cancer detected at an early stage, helping in the processes of diagnosis of malignancy, staging, evaluation of therapeutic response, detection of recurrences and prognosis, in the development of new treatment modalities preventing a response to adjunctive therapy for cases at high risk of relapse. Thus, the present review proposes to analyze and unravel the possible biomarkers found in lung cancers and influence and help in the diagnosis and prognosis of lung cancer. The present study is a systematic, interactive and qualitative review, evaluating publications from 2017 to 2022. A survey was carried out in the PubMed database, and the association of these markers with lung cancer could be seen, being It is possible to use these in the early diagnosis and in the assessment of the prognosis of patients.

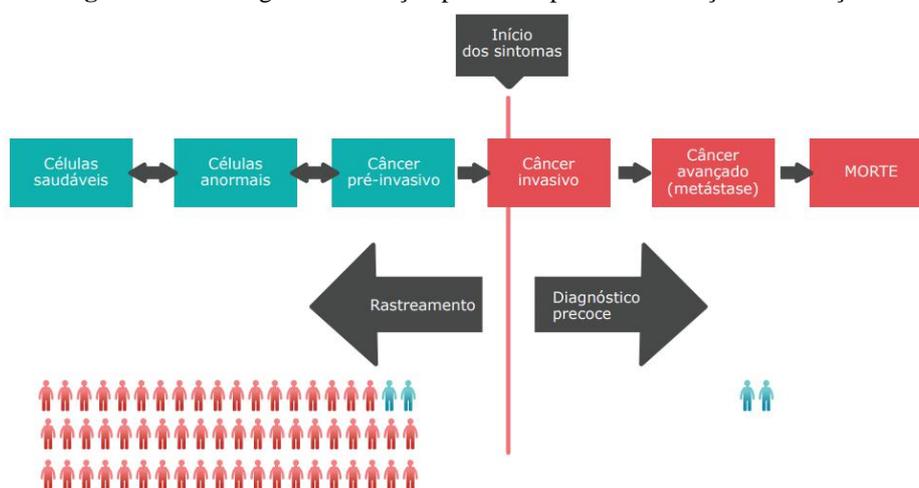
Keywords: Lung Neoplasms; Biomarkers; Diagnosis.

1. Introdução

O câncer de pulmão (CP) apresenta-se como uma patologia extremamente letal, sendo a principal causa de morte relacionada ao câncer em ambos os sexos no Brasil. Além de que, entre todos os tipos de neoplasias, 18,4% dos óbitos decorrem do câncer de pulmão, que se apresenta como principal problema de saúde pública no mundo. Embora possam ter diversas causas, a incidência e a letalidade do CP estão intimamente relacionadas com o tabagismo, exposição passiva ao tabaco, a locais de trabalho tóxicos e campos petrolíferos, que são os principais fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia (Inca, 2020; Bray et al., 2018; Didkowska et al., 2016; Torre et al., 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda ações de prevenção, detecção precoce e acesso ao tratamento para o controle do câncer. O diagnóstico precoce busca identificar a neoplasia em estágio inicial em pessoas que apresentam sinais e sintomas suspeitos da doença. O rastreamento tem o objetivo de encontrar o câncer pré-clínico ou as lesões pré-cancerígenas, por meio de exames de rotina em uma população-alvo sem sinais e sintomas sugestivos do câncer rastreado (Figura 1).

Figura 1 – Estratégias de detecção precoce a partir da evolução da doença.



Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2020, p. 73.

O rastreamento é classificado em duas modalidades, o oportunístico e o organizado. No rastreamento oportunístico, os exames de rastreamento são realizados a partir de demanda própria dos indivíduos ou oferecidos por profissionais de saúde por ocasião da procura da unidade por outros motivos. Já no rastreamento organizado ou populacional, há uma coordenação das ações. A população-alvo é monitorada e convidada para a realização do exame de rastreamento na periodicidade definida. Os fluxos de seguimento na investigação diagnóstica e tratamento são bem definidos e os indicadores do programa são monitorados periodicamente (World health organization, 2020).

Dessa forma, a tomografia computadorizada de baixa dose (LDCT, do inglês low dose computed tomography) é recomendada para rastreamento de câncer de pulmão em populações de alto risco como o diagnóstico precoce da evolução dessa neoplasia é crucial para que se possa diminuir a mortalidade, estadiar e/ou classificar o tumor, auxiliar nos processos de diagnóstico, estimar o prognóstico e no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento dos pacientes com câncer. O rastreamento é uma alternativa promissora no diagnóstico do câncer pulmonar (Chu et al., 2018; Qi. et al., 2021).

Os biomarcadores são proteínas ou outras substâncias produzidas tanto por células normais quanto por células neoplásicas, mas em quantidades maiores pelas células cancerígenas. Eles podem ser encontrados no sangue, urina, fezes, tumores ou em outros tecidos ou fluidos corporais de alguns pacientes com câncer tais como, escarro, saliva, urina e na respiração. Existem vários marcadores tumorais em uso clínico, alguns estão associados a apenas um tipo de câncer, enquanto outros estão relacionados a vários tipos de câncer para revelar a presença de qualquer tipo de neoplasia.

Esses biomarcadores são ferramentas que podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer de pulmão detectado em estado inicial auxiliando nos processos de diagnóstico de malignidade, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognósticos, no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento prevendo uma resposta à terapia auxiliar para os casos com alto risco de reincidência e quando usado para caracterizar Nódulos Pulmonares Indeterminados (NPI). Um biomarcador ideal precisa possuir alta sensibilidade e especificidade, uma área alta sob a curva das Características Operacionais do Receptor (ROC, do inglês Receiver Operating Characteristic) e um alto valor preditivo positivo (Qi. et al., 2021, Wadowska. et al., 2020; Seijo et al., 2018; Chu et al., 2018;).

Os biomarcadores moleculares são adjuvantes potencialmente úteis para LDCT para rastreamento de câncer de pulmão, seja para delinear ainda mais o risco do paciente antes do LDCT, ou para avaliar o risco maligno de achados positivos no mesmo. Esses podem ser gerados a partir de células cancerígenas, do microambiente tumoral ou da resposta do próprio hospedeiro ao câncer (Qi. et al., 2021; Chu et al., 2018; World health organization, 2017).

Atualmente vários marcadores tumorais específicos estão em uso para câncer de pulmão, tais como: (1) ALK rearranjos e superexpressão de não pequenas células para determinar o tratamento e prognóstico; (2) BRAF V600 de não pequenas células para selecionar pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento com determinadas terapias-alvo; (3) Enolase específica de neurônios (NSE) de não pequenas células para diagnóstico e monitorar a resposta ao tratamento; (4) EGFR de não pequenas células para determinar o tratamento e o prognóstico; (5) Fragmento de citoqueratina 21-1 de pequenas células para monitoramento da recidiva; (6) KRAS Mutação do gene de não pequenas células para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado; (7) Ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) de não pequenas células para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado; (8) Reorganização do gene ROS1 de não pequenas células para determinar se o tratamento com terapia-alvo é indicado (Wang et al., 2021; Muley et al., 2019; Timar ; Kashofer, 2020; HE et al., 2021; Mazieres et al., 2020; Xu et al., 2019; Chen et al., 2018).

A incidência e a mortalidade desse tipo de neoplasia vêm aumentando, em parte pelo envelhecimento, crescimento populacional, mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Nesse contexto, o diagnóstico tardio das neoplasias de pulmão é um agravante, já que, na maioria dos pacientes, se diagnostica a doença em fases avançadas, tornando os quadros clínicos cada vez mais complexos e piorando o prognóstico, devido à falta de tecnologia no diagnóstico precoce (Qi et al., 2021; Bray *et al.*, 2018; Didkowska et al., 2016).

Os cânceres que afetam os tecidos pulmonares apresentam-se sob formas distintas e devido à diversidade em relação à classificação histológica, aos níveis de agressividade e aos protocolos 176 terapêuticos das neoplasias pulmonares, elas são comumente classificadas em dois grandes grupos: Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células (CPPC) e Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células (CPNPC). O CPNPC corresponde a aproximadamente 83% dos diagnósticos e contempla os adenocarcinomas, carcinomas epidermóides e carcinomas de grandes células. Enquanto o CPPC responsável por 13% dos casos de câncer de pulmão que se apresenta mais agressivo e possui maior probabilidade de desenvolver metástases do que os demais subtipos histológicos. A ocorrência do CPPC está intimamente associada com o tabagismo, sendo que 95% dos indivíduos acometidos são fumantes ou ex-fumantes (Qi. et al., 2021; Inca, 2020; Evans, 2013).

A proliferação celular, padrões de expansão e mecanismos desses são totalmente diferentes, o que torna importante buscar estratégias distintas e específicas para determinado tipo em busca de um melhor tratamento. Portanto, viu-se um grande interesse de encontrar métodos baratos e confiáveis para detectar diferentes estágios e tipos de neoplasia de pulmão. Uma dessas formas de detectar os diferentes estágios e os tipos de cânceres será a partir da análise do metabolismo *in vitro*, o qual vai descrever todas as reações bioquímicas nos organismos (Qi. et al., 2021; Chu et al., 2018).

Dessa forma, este estudo se propõe a revisar a literatura e destrinchar como esses marcadores biológicos podem influenciar e ajudar no diagnóstico e prognósticos de cânceres pulmonares.

2. Metodologia

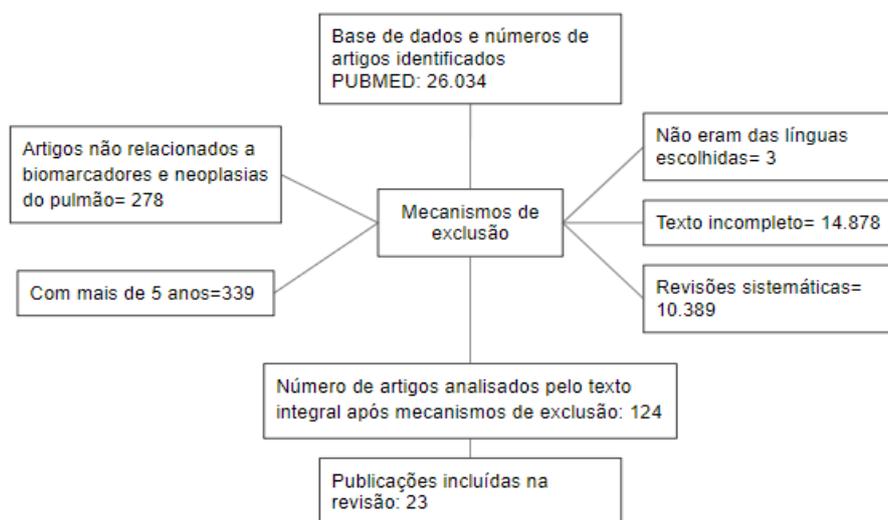
O presente artigo trata-se de uma revisão sistemática de publicações de 2017 a 2022, do tipo integrativa e qualitativa da literatura, conforme a metodologia descrita por Tranfield, Denyer e Smart (2003) e Denyer e Tranfield (2006), na qual se utilizou das seguintes etapas para a sua realização: (1) Elaboração da pergunta da pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados ou metanálise; (7) avaliação da qualidade das evidências; (8) redação e publicação dos resultados.

Para buscar a pergunta norteadora deste estudo, optamos pela estratégia PICO, que se trata de um anagrama para: população, intervenção, comparação e desfecho. Para o direcionamento deste estudo através da estratégia PICO, apresentou-se da seguinte forma: acrônimo para P: pessoas afetadas por neoplasias pulmonares, I: ajuda dos marcadores biológicos no diagnóstico e prognóstico de neoplasias pulmonares, C: marcadores biológicos em pessoas com neoplasias pulmonares e a ausência dos mesmos em pessoas sem neoplasias e O: resultado da análise / outcome.

Assim, após a análise dos artigos através da estratégia PICO, chegou-se à seguinte pergunta norteadora e consequente abertura cognitiva para dar seguimento à revisão bibliográfica sistemática: “Os biomarcadores podem influenciar no diagnóstico e prognóstico de pessoas com neoplasias pulmonares?”.

Os artigos foram selecionados para leitura e análise dos estudos para inclusão. A busca foi realizada através das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e National Library of Medicine (NIH) Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (lung neoplasms AND biomarkers AND diagnosis). Os artigos selecionados e incluídos foram os que se relacionam estritamente com o tema, publicados entre 2017 e 2022, disponibilizados integralmente de forma gratuita e nos idiomas inglês e português. A pesquisa teve início em abril de 2022 e o fluxograma (Figura 2) mostra a estratégia de busca utilizada.

Figura 2 - Fluxograma de demonstração da amostra final.



Fonte: Autores (2022).

Em relação aos critérios de exclusão, não foram analisados: artigos de revisão sistemática e revisões, artigos com mais de 5 anos, artigos sem ser em inglês, espanhol e português, produções textuais incompletas, artigos relacionados com outras neoplasias sem ser a pulmonar, artigos que não falem sobre biomarcadores e produções textuais pagas.

O presente estudo foi analisado a partir do instrumento adaptado do CASP (do inglês Critical Appraisal Skills Programme), que contempla 10 itens a serem pontuados, incluindo: (1) objetivo; (2) adequação do método; (3) apresentação dos procedimentos teórica metodológicos; (4) seleção adequada de amostra, (5) detalhamento da amostra; (6) relação entre pesquisadores e pesquisados; (7) respeito aos aspectos éticos; (8) rigor na análise dos dados; (9) propriedade para discutir os resultados e (10) contribuições e limitações da pesquisa.

Ao final do instrumento, o estudo foi classificado em nível A de 6 a 10 pontos, significando possuir boa qualidade metodológica e viés reduzido; ou nível B de até 5 pontos, indicando qualidade metodológica satisfatória, porém com tendência a viés. Na presente revisão optou-se pela utilização dos artigos classificados no nível A.

3. Resultados

Foram encontrados na pesquisa inicial 26.034 artigos potencialmente relevantes, dos quais 11.156 estavam disponibilizados em texto gratuito, 767 atenderam ao critério de não ser revisão sistemática, 428 eram artigos com menos de 5 anos em tempo de publicação, 425 manuscritos estavam em língua inglesa ou portuguesa, 301 mantinham relação explícita com o tema proposto pela revisão, 124 tiveram relação direta com as palavras chaves abordadas na metodologia (Figura 3). Por fim, foram qualificados 23 artigos para análise completa, sendo 22 provenientes da China, 1 da Dinamarca e todos os artigos incluídos no estudo obtiveram classificação “A” de acordo com o CASP (Quadro 1).

Figura 3 - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos que constituíram a amostra.



Fonte: Autores (2022).

Quadro 1 - Descrição sintetizada e níveis de evidência de cada estudo que compôs a revisão, segundo CASP adaptado. Recife - PE, 2022. (Continua)

Autor, ano	País de estudo	Desenho de estudo	Objetivos	Principais achados	Evidências (CASP) adaptado
Miao et al., 2021.	China	Metanálise	Desvendar o mecanismo que envolve a evolução de uma doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), para um câncer de pulmão.	Foi observado alta expressão do biomarcador SPP1, associado a um menor tempo de sobrevivência, que poderia indicar a coexistência de CP na DPOC e o pior prognóstico de pacientes com DPOC e CP coexistentes.	A
Lan et al., 2021.	China	Metanálise	Observar se a expressão programada do ligante de morte 1 (PD-L1) pode prever o resultado do tratamento com inibidor da tirosina quinase (TKI) e se o prognóstico do câncer de pulmão de células não pequenas mutante (CPNPC) do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) permanece controverso.	A expressão positiva de PD-L1 indicou uma maior incidência de resistência primária, mas não se correlacionou com a sobrevida livre de progressão ou geral sobrevida da terapia com EGFR-TKI. Além disso, a expressão de PD-L1 é um improvável um biomarcador preditivo para o prognóstico de NSCLCs mutantes de EGFR.	A
Jiang et al., 2019.	China	Caso-controle	Investigar o desempenho diagnóstico do THBS2 sérico no câncer pulmonar de células não pequenas (CPNPC) em estágio inicial, que é uma proteína excretada em vários cânceres e pode funcionar com um marcador tumoral de diagnóstico.	Os achados revelaram que o THBS2 circulante pode servir como biomarcadores promissores para detecção precoce de CPNPC.	A
Wang et al., 2020.	China	Caso-controle	Investigar a correlação entre as metástases skip N2 (SN2) e SUVmax, diâmetro longo da massa tumoral após 18FFDG PET/CT e expressão patológica de Ki67 em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC).	As diferenças de características clínicas dos pacientes do grupo SN2 e do grupo não SN2 nos pacientes com CPNPC foram associadas aos subtipos patológicos, que se caracterizaram por menor SUVmax no SN2 do carcinoma escamoso e maior diâmetro do SN2 no adenocarcinoma pacientes.	A

Zhang et al., 2017	China	Metanálise	Investigar a importância da expressão de PD-L1 como um marcador prognóstico e determinar a relação da expressão de PD-L1 com características clínico-patológicas e mutações condutoras em pacientes com câncer de pulmão.	A alta expressão de PD-L1 representa um biomarcador desfavorável no CPNPC e CPNPC, mas não no CPPC. Além disso, o aumento da expressão de PD-L1 está correlacionado com o status do tipo selvagem do EGFR.	A
Zhao et al., 2021	China	Metanálise	Avaliar a acurácia de células tumorais circulantes para determinação do câncer de pulmão	A sensibilidade e a especificidade agrupadas foram 0,72 (IC 95%: 0,65–0,79) e 0,96 (IC 95%: 0,91–0,98), respectivamente, e as razões de verossimilhança positiva e negativa agrupadas foram 16,86 (IC 95%: 7,65–37,12) e 0,29 (IC 95%: 0,23–0,37), respectivamente. A razão de chances de diagnóstico combinada foi de 58,12 (IC 95%: 24,82–136,09). Indicando assim que as células tumorais circulantes tem um bom valor diagnóstico na detecção do câncer de pulmão	A
Lin et al., 2021	China	Metanálise	Avaliar a associação entre sobrevida global, sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de progressão, características clinicopatológicas e LKB1 no prognóstico do câncer de pulmão.	A baixa expressão de LKB1 pode ser considerada um biomarcador de prognóstico desfavorável para câncer de pulmão humano.	A
Winther-Larsen et al., 2021	Dinamarca	Metanálise	Avaliar as associações relatadas entre escores de inflamação e sobrevida global.	As meta-análises indicaram que a razão neutrófilo- linfócito está associada a sobrevida geral inferior, enquanto uma associação entre plaqueta - linfócito e sobrevida geral não pôde ser confirmada. Assim, NLR pode ser um biomarcador útil de sobrevida geral.	A
Tong et al., 2017	China	Metanálise	Avaliar a correlação entre a superexpressão de p-STAT3 e prognóstico em pacientes com câncer de pulmão.	Sugeriram que a superexpressão de p-STAT3 pode ser um biomarcador de mau prognóstico no câncer de pulmão. Em relação a outras características clínico-patológicas, a superexpressão de p-STAT3 foi mais frequente em estágios avançados de TNM (Tumor, nódulo, metástase) variando e metástase linfonodal.	A
Liu et al., 2020	China	Metanálise	Analisar quantitativamente o desempenho diagnóstico da metilação do promotor do gene da polipose adenomatosa (APC) no soro ou escarro/fluido de lavagem broncoalveolar (BLAF) como biomarcador para identificação de câncer de pulmão.	A metilação do promotor do gene APC no soro ou escarro/BLAF é um potencial biomarcador para diagnóstico de câncer de pulmão com alta especificidade. No entanto, devido à sua baixa sensibilidade, pode não ser adequado para rastreamento de câncer de pulmão na população em geral.	A
Zhou et al., 2021	China	Metanálise	Avaliar o desempenho diagnóstico da metilação do promotor homeobox 2 de estado curto (SHOX2) como biomarcador para identificação de câncer de pulmão.	A metilação do promotor SHOX2 em componentes humorais pode ser um potencial biomarcador para o diagnóstico de câncer de pulmão com especificidade diagnóstica relativamente alta.	A
Min et al., 2021	China	Metanálise	Avaliar as características clinicopatológicas e a significância prognóstica de não metástase 23 (NM23) para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células	A expressão reduzida de NM23 está fortemente associada a maior risco de NSCLC, maior estadiamento na classificação de tumores malignos, menor grau de diferenciação, metástase	A

			(NSCLC).	linfonodal positiva, adenocarcinoma de pulmão e menor taxa de sobrevida geral em 5 anos em pacientes com CPNPC, o que indicou que NM23 poderia servir como um biomarcador que prediz o significado clínico-patológico e prognóstico do CPNPC	
Li et al., 2019	China	Metanálise	Determinar o significado prognóstico da expressão de TGF- β em pacientes com câncer de pulmão.	O presente estudo indica que a expressão de TGF- β pode predizer significativamente o pior prognóstico em pacientes com câncer de pulmão.	A
Wang et al., 2019.	China	Metanálise	Descrever o papel do p62 no câncer de pulmão.	O fator relacionado à autofagia p62 é um potencial biomarcador e um bom indicador para o diagnóstico e prognóstico do câncer de pulmão.	A
Tang et al., 2017	China	Metanálise	Avaliar os valores diagnósticos de autoanticorpos séricos associados a tumores únicos e multiplex (TAAbs) em pacientes com câncer de pulmão (CP).	O soro único ou combinações de autoanticorpos multiplex podem ser usados como uma ferramenta para o diagnóstico de pacientes com câncer de pulmão em todos os estágios ou estágio inicial, mas a combinação de autoanticorpos multiplex mostra uma maior capacidade de detecção. Além disso, o valor diagnóstico do painel de 7 TAAbs é maior do que o painel de 6 TAAbs, que podem ser usados como potenciais biomarcadores para a detecção precoce de câncer de pulmão.	A
Zang et al., 2019	China	Coorte	Construir um painel de marcadores com alta eficiência diagnóstica e ampla cobertura de câncer de pulmão, medindo e analisando os níveis plasmáticos de proteínas e os níveis de metilação do DNA circulante.	A combinação de biomarcadores únicos com alta especificidade de estágio e especificidade do tipo histológico (metilação do DNA SHOX2 e PTGER4 e IDH1) mostrou melhor desempenho diagnóstico na detecção de câncer de pulmão em comparação com a avaliação de marcador único.	A
Li et al., 2019	China	Metanálise	Os oddsratios (ORs) agrupados e os intervalos de confiança de 95% (ICs) foram calculados para estimar a força das associações. O valor diagnóstico foi avaliado pelo teste sumário das características operacionais do receptor.	Os resultados mostraram uma associação significativa de hipermetilação de DLEC1 com câncer de pulmão. A frequência de metilação de DLEC1 foi significativamente maior no carcinoma de células escamosas (CEC) do que no adenocarcinoma (AC) e foi mais frequentemente metilado em pacientes com câncer de pulmão com 60 anos ou mais, pacientes com metástase linfática ou pacientes com câncer de pulmão estágio III/IV.	A
Li et al., 2021	China	Metanálise	Avaliar as razões de risco agrupadas (HRs) com intervalos de confiança de 95% (ICs) foram aplicadas para avaliar a associação do nível de dímero d pré-tratamento com o prognóstico de pacientes SCLC.	Os resultados mostraram que o nível elevado de dímero d pré-tratamento foi significativamente correlacionado com pior sobrevida geral. A concentração sanguínea de dímero d no pré-tratamento pode ser um fator confiável para predizer o prognóstico de pacientes chineses com câncer de pulmão de células pequenas.	A
Fan et al., 2020	China	Metanálise	Analizar a razão de risco (HR) e o intervalo de confiança de 95% (CI) e usamos o STATA 12.0 para	A alta expressão de EZH2 indica mau prognóstico do câncer de pulmão de células não pequenas, que pode estar	A

			calcular o resultado combinado da sobrevida global do EZH2 e foi realizado análises de subgrupo, uma análise de sensibilidade e um gráfico de funil para testar a confiabilidade dos resultados.	relacionado ao estágio do tumor ou ao tipo de câncer. EZH2 pode ser um fator prognóstico independente para câncer de pulmão de células não pequenas.	
Yuan et al., 2018	China	Metanálise	Analisar a relação entre a expressão do miR-21 e o prognóstico e patologia clínica do câncer de pulmão de células não pequenas.	Foi evidenciado que o miR-21 pode funcionar como um biomarcador desfavorável de prognóstico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.	A
Tuo et al., 2018	China	Metanálise	Analisar publicações relevantes para a metilação do promotor do gene P16 INK4a no soro ou fluido broncoalveolar/escarro. Foram calculados a sensibilidade diagnóstica combinada, especificidade e curva característica de operação do receptor simétrico.	A detecção da metilação do promotor do gene P16 INK4a no soro ou fluido broncoalveolar/escarro pode ser um potencial biomarcador para o diagnóstico de CPNPC; no entanto, a sensibilidade foi relativamente baixa, o que não é adequado para triagem de câncer de pulmão de células não pequenas.	A
Pan et al., 2019	China	Metanálise	Analisar a eficácia diagnóstica da metástase de RNA não codificante longa associada ao transcrito 1 de adenocarcinoma de pulmão (MALAT1) como biomarcador sorológico candidato para câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC).	O RNA não codificante longo sérico MALAT1 é um biomarcador promissor para triagem de CPNPC, mas esse tem uma baixa especificidade, dessa forma, os casos positivos de MALAT1 precisam de validação adicional para CPNPC por outros métodos de diagnóstico, como radiologia e citologia.	A
Sun et al., 2020	China	Ensaio clínico	Analisar o status de expressão e a significância diagnóstica da isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) no câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), especialmente durante os estágios iniciais.	O IDH1 é um marcador potencialmente prático para o rastreamento do câncer de pulmão. Além disso, foi visto também que o isocitrato desidrogenase 1 pode ajudar a identificar com precisão os indivíduos de alto risco.	A

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

Nos estudos apresentados por Zang et al. (2019), apesar do avanço substancial na tecnologia radiológica, como a mudança da radiografia de tórax para a Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR), e as opções avançadas de tratamento clínico terem contribuído para o progresso da modalidade curativa do câncer de pulmão, os pacientes com esse tipo de câncer geralmente são diagnosticados em estágios avançados, com baixa taxa de sobrevida.

Em 2019, Zang e seus colaboradores analisaram alguns fatores como o design da ventilação do filtro do cigarro e as mudanças na sua composição, fizeram com que o Adenocarcinoma (Ade) ultrapassasse o Carcinoma de Células Escamosas (CEC), tornando-se o subtipo histológico mais comum de câncer de pulmão. Tang et al. (2017) consideraram que é improvável que diferentes pacientes com câncer de pulmão respondam aos mesmos antígenos imunogênicos devido à heterogeneidade histológica do câncer. Mesmo os cânceres do mesmo tipo são compostos por diferentes subtipos biológicos.

Winther-Larsen et al. (2021) revelaram que em diversas pesquisas sobre biomarcadores para câncer de pulmão, o NLR pode ser um biomarcador útil de sobrevida geral e Wang et al. (2019) que o fator relacionado à autofagia p62 é um potencial biomarcador e um bom indicador para o diagnóstico e prognóstico do câncer de pulmão.

Em relação a metilação do promotor do gene APC no soro ou escarro/BLAF, Liu et al., (2020) verificaram que é um potencial biomarcador para diagnóstico de câncer de pulmão com alta especificidade. No entanto, devido à sua baixa sensibilidade,

pode não ser adequado para rastreamento de câncer de pulmão na população em geral. Em estudos mais recentes, Zhou et al. (2021) concluíram que a metilação do promotor SHOX2 em componentes humorais pode ser um potencial biomarcador para o diagnóstico de câncer de pulmão com especificidade diagnóstica relativamente alta.

A detecção da metilação do promotor do gene P16 INK4a no soro ou fluido broncoalveolar/escarro para Tuo et al. (2018) pode ser um potencial biomarcador para o diagnóstico de CPNPC; no entanto, a sensibilidade foi relativamente baixa, o que não é adequado para triagem de câncer de pulmão de células não pequenas. Já Pan et al. (2019) consideram que o RNA não codificante longo sérico MALAT1 é um biomarcador promissor para triagem de CPNPC, mas esse tem uma baixa especificidade, dessa forma, os casos positivos de MALAT1 precisam de validação adicional para CPNPC por outros métodos de diagnóstico, como radiologia e citologia.

Com base nos resultados da pesquisa de Sun e seus colaboradores em 2020, o IDH1 é um marcador potencialmente prático para o rastreamento do câncer de pulmão. Além disso, foi visto também que o isocitrato desidrogenase 1 pode ajudar a identificar com precisão os indivíduos de alto risco. Outro alvo terapêutico para o câncer de pulmão é combinação de biomarcadores únicos com alta especificidade de estágio e especificidade do tipo histológico (metilação do DNA SHOX2 e PTGER4 e IDH1) que nos estudos de Zang et al. (2019) mostraram melhor desempenho diagnóstico na detecção de neoplasia pulmonar em comparação com a avaliação de marcador único.

Ademais, Zhang et al. (2017) demonstraram que a alta expressão de PD-L1 representa um biomarcador desfavorável no CPNPC e CPNPC, mas não no CPPC e Li et al. (2019) analisaram que a expressão de TGF- β pode predizer significativamente o pior prognóstico em pacientes com câncer de pulmão. Em outra pesquisa, Lin et al. (2021) relataram que alguns pesquisadores sugerem que a baixa expressão de LKB1 pode ser considerada um biomarcador de prognóstico desfavorável para câncer de pulmão humano e Tonget al. (2017) que a superexpressão de p-STAT3 pode ser um biomarcador de mau prognóstico no câncer de pulmão. Em relação à alta expressão de EZH2, Fan et al. (2020) consideraram que indica mau prognóstico do câncer de pulmão de células não pequenas, que pode estar relacionado ao estágio do tumor ou ao tipo de câncer. Além disso, em 2018, foi evidenciado por Yuan e colaboradores que o miR-21 pode funcionar como um biomarcador desfavorável de prognóstico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

5. Conclusão

A presente pesquisa busca destrinchar os possíveis marcadores biológicos que podem auxiliar no diagnóstico e prognóstico de alguns tipos de cânceres de pulmão, avaliando como esses podem nos ajudar a fazer o diagnóstico precoce e estabelecer o melhor tratamento de acordo com o marcador presente e o tipo de câncer que o paciente tenha.

Dentre os fatores observados, pode-se perceber que esses marcadores biológicos podem estar mais presentes em determinados tipos de câncer, como o câncer de pulmão de células não pequenas, que muitas vezes eles influenciam no diagnóstico do paciente e quanto mais cedo se tiver essa confirmação, maior a chance de um tratamento adequado e satisfatório.

Apesar de ser um tema relevante, ainda se busca quais são os melhores biomarcadores que podem ser detectados e auxiliar no nosso diagnóstico precoce e tratamento adequado para cada tipo de câncer que possa acometer o paciente, por isso pôde-se ter ainda uma certa escassez quando a maior informação sobre um determinado biomarcador.

Desta forma, dar sequência e incentivar as pesquisas desenvolvidas nesse campo de conhecimento é primordial para o entendimento do comportamento evolutivo do câncer pulmonar e das propriedades dos testes diagnósticos. Além de avaliar recortes mais específicos dos biomarcadores, quais desses são mais presentes e sua relação com idade, sexo, fatores humorais e tipos de neoplasia de pulmão. Diante disso, para que seja possível ter um resultado mais detalhado e fidedigno no emprego das estratégias de detecção precoce, prognóstico e a eficácia do rastreamento do câncer pulmonar para redução da mortalidade em grupos de alto risco

e desenvolvimento de novos fármacos que possam ser utilizados na terapia neoadjuvante ou adjuvante das neoplasias pulmonares, visando tratamentos mais eficientes e menos lesivos aos pacientes com câncer de pulmão.

Referências

- 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>
- Chen, R.L., Zhao, J., Zhang, X.C., Lou, N.N., Chen, H.J., Yang, X., Su, J., Xie, Z., Zhou, Q., Tu, H.Y., Zhong, W.Z., Yan, H.H., Guo, W.B., Wu, Y.L., Yang, J. J. (2018). Crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer with concomitant ALK rearrangement and c-Met overexpression. *BMC Cancer*. Nov 26;18(1):1171. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5078-y>
- Chu, G. C., Lazare, K., & Sullivan, F. (2018). Serumbloodbasedbiomarkers for lungcancerscreening: a systematic review. *BMC cancer*, 18(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4024-3>.
- Evans M. (2013). Lung cancer: needs assessment, treatment and therapies. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 22(17), S15–S22. <https://doi.org/10.12968/bjon.2013.22.Sup17.S15>
- Didkowska, J. et al. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Annals of Translational Medicine*, 4(8), 1-11, <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.11>
- Fan, K., Zhang, C. L., Qi, Y. F., Dai, X., Birling, Y., Tan, Z. F., & Cao, F. (2020). PrognosticValueof EZH2 in Non-Small-Cell Lung Cancers: A Meta-AnalysisandBioinformaticsAnalysis. *BioMed Research International*, 2020, 2380124. <https://doi.org/10.1155/2020/2380124>
- He, J., Huang, Z., Han, L., Gong, Y., Xie, C. (2021). Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review). *International Journal of Oncology*. Nov; 59(5),1-20.<https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5270>
- Howlander, N., Altekruse, S. F., Li, C. I., Chen, V. W., Clarke, C. A., Ries, L. A., & Cronin, K. A. (2014). US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
- Jian, W., Ming-Ya, P., Long-Bao, X., Jun, Z., &Guo-Qiang, S. (2020). Correlation between Skip N2 Metastases and SUVmax, LongDiameter of Tumor, and Ki67 Expression in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *BioMed research international*, 2020, 9298358. <https://doi.org/10.1155/2020/9298358>
- Jiang, Y. M., Yu, D. L., Hou, G. X., Jiang, J. L., Zhou, Q., & Xu, X. F. (2019). Serum thrombospondin-2 is a candidate diagnosis biomarker for early non-small-cell lung cancer. *Bioscience Reports*, 39(7), BSR20190476. <https://doi.org/10.1042/BSR20190476>
- Lan, B., Wang, Y., Wu, J., Wang, K., & Wang, P. (2021). The predictive and prognostic effects of PD-L1 expression on TKI treatment and survival of EGFR-mutant NSCLC: A meta-analysis. *Medicine*, 100(34), e27038. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027038>
- Li, J., Wang, Y., Li, J., & Che, G. (2021). Prognostic Value of Pretreatment D-DimerLevel in Small-CellLungCancer: A Meta-Analysis. *Technology in cancer research treatment*, 20, 1533033821989822. <https://doi.org/10.1177/1533033821989822>
- Li, J., Shen, C., Wang, X., Lai, Y., Zhou, K., Li, P., Liu, L., & Che, G. (2019). Prognostic value of TGF- β in lung cancer: systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 19(1), 691. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5917-5>
- Li, X., Mao, W., Guo, D., & Xu, H. (2019). ClinicopathologicalSignificanceandDiagnosticValueof DLEC1 Hypermethylation in Lung Cancer: A Meta-analysis. *Journal of Nippon Medical School*, 86(2), 62–69. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-201
- Lin, C., Lin, X., Lin, K., Tan, J., Wei, C., & Liu, T. (2021). LKB1 expression and the prognosis of lung cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 100(46), e27841. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027841>
- Liu, F., Lu, X., Zhou, X., & Huang, H. (2021). APC gene promoter methylation as a potential biomarker for lung cancer diagnosis: A meta-analysis. *Thoracic Cancer*, 12(21), 2907–2913. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14151>
- Mazieres, J., Cropet, C., Montané, L., Barlesi, F., Souquet, P. J., Quantin, X., ... & Blay, J. Y. (2020). Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations. *Annals of Oncology*, 31(2), 289-294.<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.022>
- Miao, T. W., Xiao, W., Du, L. Y., Mao, B., Huang, W., Chen, X. M., Li, C., Wang, Y., & Fu, J. J. (2021). High expression of SPP1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is correlated with increased risk of lung cancer. *FEBS open bio*, 11(4), 1237–1249. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13127>
- Min, S. H., & Zheng, Q. Q. (2021). Clinicopathological and prognostic significance of NM23 expression in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(47), e27919. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027919>
- Muley, T., He, Y., Rolny, V., Wehnl, B., Escherich, A., Warth, A., ... & Dayyani, F. (2019). Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 130, 194-200. <https://doi.org/10.1016/>
- Nielsen, J. B. (2008). Metabolomics. Topics in Current Genetics. *Springer Verlag, Heidelberg*, 18.https://doi.org/10.1007/4735_2007_0228
- Pan, J., Bian, Y., Cao, Z., Lei, L., Pan, J., Huang, J., Cai, X., Lan, X., & Zheng, H. (2020). Long noncoding RNA MALAT1 as a candidate serological biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thoracic cancer*, 11(2), 329–335. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13265>

- Pandit-Taskar, N., Postow, M. A., Hellmann, M. D., Harding, J. J., Barker, C. A., O'Donoghue, J. A., ... & Wolchok, J. D. (2020). First-in-humans imaging with 89Zr-Df-IAB22M2C anti-CD8 minibody in patients with solid malignancies: preliminary pharmacokinetics, biodistribution, and lesion targeting. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(4), 512-519. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229781>
- Qi, S. A., Wu, Q., Chen, Z., Zhang, W., Zhou, Y., Mao, K., ... & Huang, Y. (2021). High-resolution metabolomic biomarkers for lung cancer diagnosis and prognosis. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91276-2>
- Seijo, L. M., Peled, N., Ajona, D., Boeri, M., Field, J. K., Sozzi, G., ... & Montuenga, L. M. (2019). Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(3), 343-357. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>
- Sun, N., Sun, S., Gao, Y., Li, Y., Lu, Z., Yuan, Z., Che, Y., Huang, J., Mao, S., Lei, Y., Zang, R., Li, N., Cui, W., Qi, J., Chen, F., Gao, J., Wang, J., Min, R., Chen, Y., Shi, G., ... He, J. (2020). Utility of isocitrate dehydrogenase 1 as a serum protein biomarker for the early detection of non-small-cell lung cancer: A multicenter in vitro diagnostic clinical trial. *Cancer Science*, 111(5), 1739-1749. <https://doi.org/10.1111/cas.14387>
- Tang, Z. M., Ling, Z. G., Wang, C. M., Wu, Y. B., & Kong, J. L. (2017). Serum tumor-associated autoantibodies as diagnostic biomarkers for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(7), e0182117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182117>
- Timar, J., & Kashofer, K. (2020). Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39(4), 1029-1038. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09915-5>
- Tong, M., Wang, J., Jiang, N., Pan, H., & Li, D. (2017). Correlation between p-STAT3 overexpression and prognosis in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(8), e0182282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182282>
- Torre, L.A., Siegel, R.L., Ward, E.M. (2015). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 25, n. 1, p. 16. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>
- Tuo, L., Sha, S., Huayu, Z., & Du, K. (2018). P16INK4a gene promoter methylation as a biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Thoracic cancer*, 9(8), 1032-1040. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12783>
- Wadowska, K., Bil-Lula, I., Trembecki, Ł., & Śliwińska-Mossoń, M. (2020). Genetic markers in lung cancer diagnosis: A review. *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4569. <https://doi.org/10.3390/ijms21134569>
- Wang, B., Tang, Y. D., Yu, B., Gui, D., & Xu, H. (2019). Expression of autophagy-related factor p62 for lung cancer diagnosis and prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 16(6), 6805-6821. <https://doi.org/10.3934/mbe.2019340>
- Wang, J.F., Wang, Y.P., Xie, J., Zhao, Z.Z., Gupta, S., Guo, Y., Jia, S.H., Parodo, J., Marshall, J.C., Deng, X.M. (2021) Upregulated PD-L1 delays human neutrophil apoptosis and promotes lung injury in an experimental mouse model of sepsis. *Blood*. Sep 2; 138(9): 806-810. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009417>.
- Winther-Larsen, A., Aggerholm-Pedersen, N., & Sandfeld-Paulsen, B. (2021). Inflammation scores as prognostic biomarkers in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 10(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01585-w>
- World Health Organization. Who report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: WHO, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>. Acesso em: 18 set. 2022.
- World Health Organization. Guide to cancer early diagnosis. Geneva: WHO, 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254500/9789241511940-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 18 set. 2022.
- Yu, M.D.L., Hou, G.X., Jiang, J.L., Zhou, Q., Xu, X. F. (2019). Serum thrombospondin-2 is a candidate diagnosis biomarker for early non-small-cell lung cancer. *Bioscience Reports*, 39(7), BSR20190476. <https://doi.org/10.1042/BSR20190476>
- Yuan, Y., Xu, X. Y., Zheng, H. G., & Hua, B. J. (2018). Elevated miR-21 is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 22(13), 4166-4180. https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15410
- Xu, C.M., Luo, Y.L., Li, S., Li, Z.X., Jiang, L., Zhang, G.X., Owusu, L., Chen, H.L. (2019), Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Bioscience Reports*. Nov 29;39(11):BSR20192732. <https://doi.org/10.1042/BSR20192732>
- Zang, R., Wang, X., Jin, R., Lei, Y., Huang, J., Liu, C., Zheng, S., Zhou, F., Wu, Q., Sun, N., Gao, S., & He, J. (2019). Translational value of IDH1 and DNA methylation biomarkers in diagnosing lung cancers: a novel diagnostic panel of stage and histology-specificity. *Journal of translational medicine*, 17(1), 430. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2117-7>
- Zhang, M., Li, G., Wang, Y., Wang, Y., Zhao, S., Haihong, P., Zhao, H., & Wang, Y. (2017). PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 10255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10925-7>
- Zhou, X., Lu, X., Wu, H., Liu, J., & Huang, H. (2021). Diagnostic performance of SHOX2 promoter methylation as biomarker for lung cancer identification: A meta-analysis update. *Thoracic cancer*, 12(24), 3327-3332. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14206>