

BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA NO CÂNCER: A CHAVE PARA O SUCESSO DAS TERAPIAS ALVO E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS?



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411209>

Data de aceite: 26/11/2024

Ian Caldeira Ruppen

Centro Universitário Ingá - Uningá
Maringá, Paraná
<https://orcid.org/0000-0003-1706-1662>

Carolina Montes Durões de Souza

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais
Juiz de Fora, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2615225685650313>

Robert Davis Souza de Oliveira

Centro Universitário do Norte
Manaus, Amazonas
<https://orcid.org/0009-0000-7937-2146>

Ana Carolina Penso da Silveira

Centro Universitário da Fundação Assis
Gurgacz
Cascavel, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2382510018475523>

Felipe Ostetto Elias

Universidade do Extremo Sul Catarinense
Criciúma, Santa Catarina
<https://orcid.org/0009-0007-9314-3332>

**João Francisco González Rossito
Cavalcante**

Universidad Sudamericana, Facultad de
Ciencias de la Salud
Saltos del Guairá, Paraguay
<https://orcid.org/0009-0000-4717-7274>

**Edilce Quezia Santos de Souza
Vasconcelos**

Centro universitário do Norte
Manaus, Amazonas
<https://orcid.org/0009-0000-2323-3745>

Moisés Costa Silva

Faculdade CET (Centro de educação
tecnológica de Teresina)
Teresina, Piauí
<https://orcid.org/0000-0002-7140-0680>

Maitê Rocha Oliveira

Universidade de Uberaba
Uberaba, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7304194576627074>

**Ana Carolina dos Santos de Azeredo
Jardim**

Centro Universitário Ingá
Maringá, Paraná
<https://orcid.org/0009-0006-8745-2449>

Vanessa Mazzardo

Universidade Paranaense
Umuarama, Paraná
<https://orcid.org/0009-0003-0760-4755>

Tuany Caroline Bernardi

Universidade Estadual de Maringá
Maringá, Paraná
<https://orcid.org/0000-0001-7084-6878>

RESUMO: As terapias alvo constituem uma das abordagens mais avançadas no tratamento do câncer, oferecendo intervenções mais precisas ao agir diretamente sobre moléculas ou vias de sinalização desreguladas nas células tumorais. Entretanto, a resistência ao tratamento, seja intrínseca ou adquirida, representa um dos maiores obstáculos para o sucesso dessas terapias, comprometendo sua eficácia a longo prazo. Os biomarcadores de resistência se destacam como ferramentas essenciais para a personalização do tratamento oncológico, possibilitando a estratificação dos pacientes, o monitoramento da eficácia terapêutica e a predição da resistência emergente durante o curso do tratamento. Mecanismos de resistência, como mutações no alvo terapêutico, ativação de vias compensatórias, plasticidade celular e influência do microambiente tumoral, evidenciam a complexidade biológica do câncer e a notável capacidade adaptativa das células malignas. Este artigo revisa criticamente os principais biomarcadores de resistência em terapias alvo, abordando seus mecanismos moleculares e discutindo suas implicações clínicas. Também são exploradas as estratégias emergentes para superar a resistência, incluindo o uso de inibidores de nova geração, terapias combinadas e monitoramento por biópsia líquida. A contínua identificação e validação de novos biomarcadores será determinante para o avanço da medicina personalizada, permitindo adaptações terapêuticas mais eficazes e duradouras, com impactos significativos na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Terapias alvo; oncologia personalizada; medicina de precisão.

RESISTANCE BIOMARKERS IN CANCER: THE KEY TO SUCCESSFUL TARGETED THERAPIES AND NEW THERAPEUTIC STRATEGIES?

ABSTRACT: Targeted therapies are one of the most advanced approaches in cancer treatment, offering more precise interventions by acting directly on dysregulated molecules or signaling pathways in tumor cells. However, resistance to treatment, whether intrinsic or acquired, represents one of the greatest obstacles to the success of these therapies, compromising their long-term efficacy. Resistance biomarkers stand out as essential tools for personalizing cancer treatment, enabling patient stratification, monitoring therapeutic efficacy, and predicting emerging resistance during the course of treatment. Resistance mechanisms, such as mutations in the therapeutic target, activation of compensatory pathways, cellular plasticity, and influence of the tumor microenvironment, highlight the biological complexity of cancer and the remarkable adaptive capacity of malignant cells. This article critically reviews the main biomarkers of resistance in targeted therapies, addressing their molecular mechanisms and discussing their clinical implications. Emerging strategies to overcome resistance are also explored, including the use of new-generation inhibitors, combination therapies, and liquid biopsy monitoring. The continuous identification and validation of new biomarkers will be crucial for the advancement of personalized medicine, enabling more effective and long-lasting therapeutic adaptations, with significant impacts on patients' survival and quality of life.

KEYWORDS: Targeted therapies; personalized oncology; precision medicine.

INTRODUÇÃO

O câncer permanece uma das principais causas de mortalidade global, com mais de 19 milhões de novos casos e aproximadamente 10 milhões de óbitos em 2020, segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde. A complexidade biológica e a diversidade genética da doença tornam o tratamento desafiador, demandando o desenvolvimento de abordagens terapêuticas cada vez mais sofisticadas. Nos últimos anos, as terapias-alvo estabeleceram-se como uma estratégia promissora ao interferir diretamente em vias moleculares específicas associadas ao crescimento tumoral (Ferlay *et al.*, 2021).

Diferentemente da quimioterapia tradicional, que afeta indiscriminadamente células malignas e saudáveis, as terapias-alvo são projetadas para interagir com proteínas ou receptores desregulados em células tumorais, minimizando os danos aos tecidos normais. Esses tratamentos aproveitam o conhecimento sobre a biologia molecular do câncer, incluindo mutações genéticas ou a ativação anômala de vias de sinalização. Exemplos incluem inibidores de quinases, como aqueles que atuam no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) no câncer de pulmão, e inibidores de BRAF no melanoma (Pastwińska *et al.*, 2022). Apesar dos resultados encorajadores obtidos com essas terapias, a resistência ao tratamento ainda representa um desafio considerável. A resistência pode ser primária, quando o tumor não responde desde o início, ou adquirida, surgindo após uma resposta inicial positiva e levando à recidiva da doença (Wang; Zhang; Chen, 2019).

Os biomarcadores de resistência ao tratamento fornecem informações sobre a probabilidade de resposta e o desenvolvimento da resistência ao longo do tempo. Eles permitem a personalização do tratamento, o monitoramento em tempo real da eficácia terapêutica e a criação de estratégias para contornar a resistência. Tecnologias emergentes, como o sequenciamento de nova geração (NGS) e as biópsias líquidas, têm facilitado a detecção precoce de mutações associadas à resistência, possibilitando intervenções terapêuticas mais dinâmicas e adaptáveis (Fontana; Anselmi; Limonta, 2022).

Este estudo revisa o papel dos biomarcadores de resistência no contexto das terapias-alvo, explorando os principais mecanismos moleculares envolvidos, biomarcadores relevantes e suas implicações clínicas. Também aborda abordagens inovadoras para superar a resistência e melhorar os resultados terapêuticos a longo prazo, destacando a importância dos biomarcadores no avanço das terapias personalizadas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica sobre biomarcadores de resistência ao tratamento em terapias alvo no câncer. Foram selecionadas as principais bases de dados acadêmicas, como PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, com foco em publicações entre 2010 e 2023, visando garantir a atualidade dos estudos. As buscas utilizaram combinações de palavras-chave como “biomarcadores de resistência”, “terapias alvo”, “resistência adquirida”, “câncer”, “EGFR”, “BRAF”, “inibidores de tirosina quinase” e “microambiente tumoral”. Aplicaram-se filtros para artigos em inglês e português, assegurando a inclusão de fontes internacionais e nacionais relevantes.

A seleção dos artigos incluiu uma triagem inicial de títulos e resumos para garantir a relevância temática. Em seguida, foram lidos na íntegra aqueles que apresentavam discussões consistentes sobre biomarcadores de resistência, mecanismos moleculares em terapias alvo e implicações clínicas. Priorizou-se artigos de revisão e estudos experimentais amplamente citados, bem como publicações recentes com contribuições inovadoras. Foram também considerados relatórios de entidades como a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) e diretrizes de tratamento oncológico do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), que ofereceram uma perspectiva prática sobre o uso de biomarcadores na clínica.

A revisão narrativa objetivou integrar o conhecimento sobre os principais biomarcadores de resistência, destacando os mecanismos moleculares envolvidos e suas implicações clínicas. A análise crítica da literatura buscou identificar lacunas no conhecimento e sugerir direções futuras para a pesquisa. Embora a revisão narrativa não atinja o rigor metodológico de uma revisão sistemática, permitiu uma discussão abrangente e sólida sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA

Os biomarcadores de resistência são classificados em duas categorias: resistência primária (intrínseca) e adquirida. A resistência primária refere-se à insensibilidade ao tratamento desde o início, mesmo quando o alvo molecular da terapia está presente no tumor. Esse tipo de resistência é frequentemente causado por características genéticas ou epigenéticas pré-existentes que comprometem a eficácia do tratamento. A resistência adquirida, por outro lado, manifesta-se após uma resposta inicial positiva, quando o tumor desenvolve adaptações, como mutações secundárias ou ativação de vias compensatórias, para escapar da inibição terapêutica (Pérez-Ruiz *et al.*, 2020).

A resistência primária, em geral, resulta de alterações genéticas que tornam as células tumorais insensíveis ao tratamento. Em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), por exemplo, mutações no gene KRAS podem impedir a resposta a inibidores de EGFR, como gefitinibe ou erlotinibe, devido à ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK, independentemente da ativação de EGFR. No câncer de mama HER2-positivo, mutações na via PI3K/AKT ou a perda de função do gene PTEN podem diminuir a eficácia de terapias contra o HER2, como o trastuzumabe (Garcia-Robledo *et al.*, 2022).

A resistência adquirida ocorre devido a mudanças adaptativas no tumor durante o tratamento, podendo surgir a partir de mutações no alvo terapêutico, amplificação de vias compensatórias ou alterações no microambiente tumoral. Um exemplo é a mutação T790M no gene EGFR, observada em 50% dos pacientes com NSCLC tratados com inibidores de EGFR, que reativa a via de sinalização e promove o crescimento tumoral contínuo. Outro mecanismo de resistência adquirida comum é a ativação de vias alternativas, como a PI3K/AKT em melanomas com mutação BRAF V600E (Tsamis *et al.*, 2023).

A plasticidade fenotípica das células tumorais é outro fator relevante. A transição epitélio-mesenquimal (EMT), por exemplo, confere maior capacidade invasiva e resistência à apoptose, frequentemente reduzindo a sensibilidade a inibidores de tirosina quinase (TKIs). O microambiente tumoral também influencia a resistência adquirida, com células do estroma e fibroblastos associados ao câncer secretando fatores que ativam vias de escape, como o receptor MET em células de NSCLC tratadas com inibidores de EGFR (Yao *et al.*, 2024).

MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTÊNCIA

A resistência a terapias direcionadas no câncer é um fenômeno complexo e multifatorial, que envolve uma série de mecanismos moleculares pelos quais as células tumorais conseguem escapar da ação terapêutica. Entre os principais mecanismos de resistência adquirida estão as mutações secundárias no alvo do tratamento. Essas mutações surgem durante o tratamento e conferem ao tumor uma vantagem adaptativa. Um exemplo é a mutação T790M no gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC), que desenvolvem resistência a inibidores de tirosina quinase (TKIs), como gefitinibe ou erlotinibe, após uma resposta inicial positiva. Essa mutação altera o local de ligação do fármaco no receptor EGFR, reduzindo sua afinidade sem comprometer a atividade catalítica, reativando a via de sinalização (Laface *et al.*, 2023). Outro exemplo envolve mutações no gene BRAF, comuns em melanomas com a mutação V600E. Inibidores de BRAF, como vemurafenibe, podem ser inicialmente eficazes, mas a reativação da via MAPK por meio de mutações em MEK ou amplificação de BRAF leva à resistência ao tratamento (Proietti *et al.*, 2020).

Além das mutações, a ativação de vias alternativas de sinalização constitui um mecanismo importante de resistência. Em câncer de pulmão tratado com inibidores de EGFR, por exemplo, a amplificação do receptor MET ativa a via PI3K/AKT, promovendo a sobrevivência celular independentemente da inibição de EGFR (Koulouris *et al.*, 2022). De forma semelhante, em cânceres tratados com inibidores de HER2, como trastuzumabe, a ativação da via PI3K/AKT, frequentemente resultante de perda de função de PTEN ou mutações em PIK3CA, pode conferir resistência (Rasti *et al.*, 2022). Alterações epigenéticas, como a metilação de promotores de genes supressores tumorais e alterações nas histonas, podem silenciar genes que auxiliariam na resposta ao tratamento ou ativar genes que promovem a sobrevivência celular (Neganova *et al.*, 2022).

A transição epitélio-mesênquima (EMT) é outro mecanismo relevante, associado à plasticidade celular. Durante a EMT, as células tumorais adquirem características mesenquimais, como maior capacidade migratória e resistência à apoptose, além de menor dependência de vias de sinalização bloqueadas por inibidores, como aqueles que têm o EGFR como alvo. Células submetidas à EMT também tendem a adquirir propriedades de células-tronco tumorais, altamente resistentes ao tratamento (Pastwińska *et al.*, 2022).

O microambiente tumoral, composto por fibroblastos, células endoteliais, células imunes e matriz extracelular, exerce uma influência significativa na resistência. Fibroblastos associados ao câncer podem secretar fatores de crescimento, como o fator de crescimento hepatocitário (HGF), que ativa o receptor MET nas células tumorais e promove a resistência a inibidores de EGFR. Células imunes supressoras, como macrófagos associados ao tumor (TAMs) e células T reguladoras, também podem criar um ambiente imunossupressor, diminuindo a eficácia de terapias imunológicas, como os inibidores de checkpoint (Zhu *et al.*, 2021). As células-tronco tumorais, uma subpopulação com capacidade de autorrenovação, são altamente resistentes a tratamentos, devido à expressão aumentada de transportadores de efluxo de drogas e mecanismos de reparo de DNA. Essas células também tendem a permanecer em estado quiescente, o que as torna menos suscetíveis a agentes que afetam células em divisão ativa, contribuindo para a recidiva e progressão tumoral (Garcia-Mayea *et al.*, 2020).

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DOS BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA

Na era da medicina de precisão, biomarcadores moleculares facilitam a estratificação de pacientes, identificando aqueles com maior probabilidade de resposta a terapias alvo. Um exemplo relevante é o câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) com mutações no gene EGFR, onde inibidores de tirosina quinase (TKIs) como gefitinibe ou erlotinibe mostram eficácia significativa (Mok *et al.*, 2009). Em contrapartida, pacientes com mutações no gene KRAS, que ativam a via RAS/RAF/MEK, não respondem a esses inibidores, reforçando o papel dos biomarcadores na escolha terapêutica adequada (Uribe; Marrocco; Yarden, 2021).

Além da seleção inicial, biomarcadores são essenciais no monitoramento da resistência adquirida durante o tratamento. O câncer, devido à sua heterogeneidade intratumoral, pode evoluir e desenvolver subclones resistentes. A detecção de mutações emergentes, como T790M em EGFR ou BRAF, por meio de biópsias líquidas (ctDNA), permite ajustes precoces no tratamento antes da progressão clínica evidente. A biópsia líquida, menos invasiva que a tradicional, oferece um método eficaz para vigilância genética em tempo real (Guo; Wang; Li, 2021).

A descoberta de biomarcadores também impulsiona o desenvolvimento de novas terapias, como inibidores de próxima geração. O osimertinibe, um inibidor de terceira geração, foi desenvolvido para bloquear a mutação T790M, que confere resistência aos inibidores de primeira e segunda geração. Pacientes que adquirem essa mutação após tratamento com gefitinibe ou erlotinibe demonstram respostas significativas ao osimertinibe, prolongando a sobrevida e o controle da doença (Xu *et al.*, 2023).

A combinação de terapias baseadas no perfil molecular do tumor também representa um avanço notável. Por exemplo, a combinação de inibidores de BRAF e MEK em melanomas com mutação BRAF V600E mostrou melhora significativa na sobrevida livre de progressão em comparação ao uso isolado de inibidores de BRAF. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas combinadas para superar a resistência ao tratamento (Patel *et al.*, 2020).

Biomarcadores também podem prever toxicidade e efeitos colaterais, permitindo ajustes terapêuticos para melhorar a relação risco-benefício. Isso é especialmente relevante para terapias que afetam vias moleculares em células normais, como inibidores de EGFR e HER2, cujos efeitos adversos incluem toxicidade gastrointestinal e rash cutâneo (Miricescu *et al.*, 2020).

Biomarcadores também desempenham papel significativo na imunoterapia. A resistência a inibidores de checkpoint, como o pembrolizumabe (anti-PD-1) e o ipilimumabe (anti-CTLA-4), pode ser mediada pela expressão de PD-L1, mutações que afetam a apresentação antigênica ou pela presença de um microambiente imunossupressor. A identificação desses biomarcadores aprimora a seleção de pacientes para imunoterapia e facilita o desenvolvimento de terapias combinadas para reverter a resistência (Tang *et al.*, 2022).

PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesquisa sobre biomarcadores de resistência ao tratamento em terapias-alvo no câncer está avançando rapidamente, impulsionada pelas novas tecnologias de sequenciamento e pela crescente compreensão da complexidade molecular dos tumores. As perspectivas futuras são promissoras, com o potencial de transformar a prática clínica, permitindo abordagens mais personalizadas e eficazes no manejo do câncer. Espera-se identificar novos biomarcadores, aprimorar as ferramentas diagnósticas e desenvolver estratégias terapêuticas para superar a resistência ao tratamento (Jiang, 2024).

Um dos principais avanços será a ampliação das biópsias líquidas na prática clínica. A detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) no sangue oferece uma forma minimamente invasiva de monitorar a evolução tumoral em tempo real, superando as limitações das biópsias tradicionais. Com o progresso das tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS), projeta-se maior sensibilidade e especificidade, o que possibilitará a detecção precoce de alterações moleculares antes que a progressão clínica seja evidente (Mishra *et al.*, 2024.).

A aplicação crescente de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina desempenhará papel essencial na análise de grandes volumes de dados genômicos e clínicos. Algoritmos de aprendizado de máquina podem identificar padrões complexos de resistência, integrando dados de mutações, expressão gênica, metilação do DNA e interações proteômicas. Isso permitirá a criação de modelos preditivos mais precisos, capazes de antecipar a resistência e sugerir combinações terapêuticas apropriadas. A integração de dados ômicos em larga escala será vital para o desenvolvimento de modelos computacionais que forneçam recomendações terapêuticas personalizadas (Tambi *et al.*, 2024).

O desenvolvimento de terapias combinadas direcionadas, que inibem múltiplas vias de sinalização simultaneamente, também será uma área de intenso foco. A combinação de inibidores de BRAF e MEK já demonstrou sucesso no tratamento de melanomas com mutação BRAF V600E, resultando em respostas mais duradouras. A expectativa é que essa abordagem seja ampliada para a combinação de inibidores de vias oncogênicas com imunoterapias, uma estratégia promissora para superar a resistência (Przestrzelska *et al.*, 2024).

Terapias baseadas em CRISPR também apresentam grande potencial para corrigir diretamente mutações que conferem resistência às terapias-alvo. A edição genética com CRISPR/Cas9 possibilitará a correção de mutações oncogênicas ou a restauração de genes supressores de tumor, oferecendo uma abordagem terapêutica direta. Embora ainda em fase inicial, essa tecnologia pode complementar as terapias-alvo, prevenindo a evolução tumoral (Sowmya *et al.*, 2024).

As abordagens combinadas de imunoterapia seguem em desenvolvimento. Apesar dos avanços com os inibidores de checkpoint imunológico, muitos pacientes desenvolvem resistência. As estratégias futuras devem focar no remodelamento do microambiente tumoral, como o uso de moduladores de citocinas e terapias voltadas a células imunossupressoras, para aumentar as taxas de resposta e enfrentar a resistência (Yi *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares que impulsionam a resistência às terapias-alvo no câncer tem ampliado os horizontes da oncologia personalizada. Biomarcadores de resistência, tanto primária quanto adquirida, destacam-se como ferramentas indispensáveis para otimizar o manejo terapêutico, orientando a escolha inicial de pacientes para tratamentos específicos, monitorando a eficácia ao longo do tempo e possibilitando intervenções precoces no surgimento da resistência. Esses biomarcadores têm o potencial de melhorar significativamente os resultados clínicos, reduzir efeitos adversos e minimizar os custos de terapias ineficazes.

Os mecanismos subjacentes à resistência envolvem mutações no alvo terapêutico, ativação de vias de sinalização alternativas, alterações no microambiente tumoral e mudanças fenotípicas, como a transição epitélio-mesênquima (EMT). Essas adaptações refletem a plasticidade das células tumorais, exigindo abordagens integradas que combinem terapias direcionadas a múltiplas vias oncogênicas e imunológicas, juntamente com o desenvolvimento constante de inibidores de nova geração, terapias combinadas e estratégias baseadas em edição genética.

O uso de biomarcadores também destaca a importância de tecnologias emergentes, como biópsias líquidas, que permitem a vigilância em tempo real das alterações genéticas tumorais de forma minimamente invasiva. A integração dessas ferramentas com o sequenciamento de nova geração (NGS) e inteligência artificial promete uma personalização terapêutica mais precisa, capaz de adaptar os tratamentos ao perfil molecular dinâmico do tumor. Esses avanços são fundamentais para lidar com a heterogeneidade intratumoral, permitindo a identificação e eliminação de subclones resistentes antes que comprometam o sucesso terapêutico.

Embora a resistência às terapias-alvo seja um desafio significativo, ela não é intransponível. A contínua identificação de novos biomarcadores e o desenvolvimento de abordagens inovadoras abrem caminho para uma medicina de precisão que possa responder em tempo real às mudanças evolutivas dos tumores. A combinação de terapias, a personalização baseada em perfis moleculares e o desenvolvimento de novas intervenções para prevenir ou superar a resistência colocam a oncologia em direção a avanços promissores.

Dessa forma, com a evolução das terapias-alvo e das tecnologias de biomarcadores, as perspectivas para o tratamento do câncer tornam-se cada vez mais positivas. O futuro da oncologia personalizada dependerá da capacidade de antecipar e enfrentar proativamente a resistência, proporcionando maior sobrevida e melhor qualidade de vida aos pacientes, com tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. O desafio agora é manter investimentos em pesquisa e inovação para garantir que esses avanços beneficiem todos os pacientes, melhorando de maneira concreta os resultados no combate ao câncer.

REFERÊNCIAS

FERLAY, Jacques et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International journal of cancer**, v. 149, n. 4, p. 778-789, 2021.

FONTANA, Fabrizio; ANSELM, Martina; LIMONTA, Patrizia. Molecular mechanisms of cancer drug resistance: emerging biomarkers and promising targets to overcome tumor progression. **Cancers**, v. 14, n. 7, p. 1614, 2022.

GARCIA-MAYEA, Y. et al. Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2020. p. 166-180.

GARCIA-ROBLEDO, Juan Esteban et al. KRAS and MET in non-small-cell lung cancer: Two of the new kids on the 'drivers' block. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 16, p. 17534666211066064, 2022.

GUO, Weinan; WANG, Huina; LI, Chunying. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 424, 2021.

JIANG, Hua. Latest Research Progress of Liquid Biopsy in Tumor—A Narrative Review. **Cancer Management and Research**, p. 1031-1042, 2024.

KOULOURIS, Andreas et al. Resistance to TKIs in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: from mechanisms to new therapeutic strategies. **Cancers**, v. 14, n. 14, p. 3337, 2022.

LAFACE, Carmelo et al. The resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application of new therapeutic strategies. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 1604, 2023.

MIRICESCU, Daniela et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 1, p. 173, 2020.

MISHRA, Mahima et al. Recent Advancements in the Application of Circulating Tumor DNA as Biomarkers for Early Detection of Cancers. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 10, n. 8, p. 4740-4756, 2024.

NEGANOVA, Margarita E. et al. Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2022. p. 452-471.

PASTWIŃSKA, Joanna et al. Targeting EGFR in melanoma—the sea of possibilities to overcome drug resistance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1877, n. 4, p. 188754, 2022.

PATEL, Hima et al. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 482, 2020.

PÉREZ-RUIZ, Elisabeth et al. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. **Drug Resistance Updates**, v. 53, p. 100718, 2020.

PROIETTI, Ilaria et al. Mechanisms of acquired BRAF inhibitor resistance in melanoma: a systematic review. **Cancers**, v. 12, n. 10, p. 2801, 2020.

RASTI, Aryana R. et al. PIK3CA mutations drive therapeutic resistance in human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. **JCO Precision Oncology**, v. 6, p. e2100370, 2022.

SOWMYA, S. V. et al. Revitalizing oral cancer research: Crispr-Cas9 technology the promise of genetic editing. **Frontiers in Oncology**, v. 14, 2024.

TAMBI, Richa et al. Artificial Intelligence and Omics in Malignant Gliomas. **Physiological Genomics**, 2024.

TANG, Qing et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 964442, 2022.

TSAMIS, Ioannis et al. BRAF/MEK inhibition in NSCLC: Mechanisms of resistance and how to overcome it. **Clinical and Translational Oncology**, v. 25, n. 1, p. 10-20, 2023.

URIBE, Mary Luz; MARROCCO, Ilaria; YARDEN, Yosef. EGFR in cancer: Signaling mechanisms, drugs, and acquired resistance. **Cancers**, v. 13, n. 11, p. 2748, 2021.

WANG, Xuan; ZHANG, Haiyun; CHEN, Xiaozhuo. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. **Cancer drug resistance**, v. 2, n. 2, p. 141, 2019.

ZHU, Liang et al. A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 16, 2021.

YAO, Shuxi et al. Unveiling the Role of HGF/c-Met Signaling in Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Microenvironment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 16, p. 9101, 2024.

YI, Ming et al. Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 9, n. 1, p. 176, 2024.

XU, Li et al. Recent advances of novel fourth generation EGFR inhibitors in overcoming C797S mutation of lung cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 245, p. 114900, 2023.