

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Tumores do pulmão
Novos meios de diagnóstico e de terapêutica**

Daniela Alexandra Alves Francisco

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Cristina
Crespo Marques, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Tumores do pulmão
Novos meios de diagnóstico e de terapêutica**

Daniela Alexandra Alves Francisco

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Cristina
Crespo Marques, Professora Auxiliar

2023

Resumo

O cancro do pulmão é um dos mais frequentemente diagnosticados e a principal causa de morte relacionada com cancro em todo o mundo. Uma das razões pelas quais o cancro do pulmão está no topo da lista é porque muitas vezes não é diagnosticado até que o cancro esteja num estadio já avançado. Assim, o diagnóstico precoce do cancro do pulmão é crucial.

O tabagismo continua a ser o fator de risco predominante para o desenvolvimento do cancro do pulmão, por isso, a importância da prevenção e cessação do tabagismo é reconhecida. Os fatores de risco não relacionados ao tabaco incluem exposições ambientais e ocupacionais, entre outros.

O prognóstico para indivíduos diagnosticados com cancro de pulmão tem sido sombrio. No entanto, nos últimos 10 anos registaram-se avanços importantes no diagnóstico e tratamento que se traduziram nas primeiras melhorias observadas na sobrevivência dos doentes com cancro do pulmão. O diagnóstico atual do cancro do pulmão inclui diferentes tipos de imagiologia complementados com avaliação patológica de biópsias, mas estas técnicas não são suficientemente sensíveis e não conseguem detetar a evolução precoce do cancro do pulmão. Além disso, são bastante invasivas. Entretanto, surgiu uma nova técnica, a biópsia líquida, que analisa fluidos corporais como portadores de biomarcadores preditores do desenvolvimento e progressão do cancro.

Melhorias substanciais na compreensão da biologia da doença, aplicação de biomarcadores preditivos e melhorias no tratamento levaram a um progresso notável nas últimas décadas e transformaram os resultados para muitos doentes. O tratamento ideal para todos os doentes com cancro do pulmão de não pequenas células avançado e cirurgicamente ressecável, passa por quimiorradiação. Para doentes com doença avançada inoperável, a incorporação da imunoterapia após quimiorradiação definiu um novo padrão de tratamento.

Neste texto são discutidos o tratamento existente para doentes com cancro do pulmão e a promessa da medicina de precisão, com especial ênfase nas novas terapias direcionadas e imunoterapias, como os inibidores do *checkpoint* imunitário. Em particular, o desenvolvimento de anticorpos específicos anti-PD-1, anti-PDL-1 e anti-CTLA-4 levaram a um aumento da sobrevivência para uma parte dos doentes.

Palavras-chave: Cancro do pulmão, diagnóstico, biomarcadores, tratamento, imunoterapia

Abstract

Lung cancer is one of the most frequently diagnosed cancers and the leading cause of cancer-related deaths worldwide. One of the reasons lung cancer is at the top of the list is that it is often not diagnosed until the cancer is at an advanced stage. Thus, the earliest diagnosis of lung cancer is crucial.

Tobacco smoking remains the predominant risk factor for lung cancer development, so we acknowledge the importance of smoking prevention and cessation. Nontobacco risk factors include environmental and occupational exposures and more.

The prognosis for individuals diagnosed with lung cancer has been bleak. However, the past 10 years have seen important advances in diagnosis and treatment which have translated into the first improvements seen in lung cancer survival. The current diagnosis of lung cancer includes different types of imaging complemented with pathological assessment of biopsies, but these techniques are not sensitive enough and can still not detect early lung cancer developments. Also, they are quite invasive. Meanwhile, a new technique has emerged, liquid biopsy, which analyzes body fluids as carriers of biomarkers that predict the development and progression of cancer.

Substantial improvements in understanding of disease biology, application of predictive biomarkers, and refinements in treatment have led to remarkable progress in the past two decades and transformed outcomes for many patients. The optimal treatment for all patients with locally advanced, but surgically resectable, NSCLC contains at least chemoradiation. For patients with inoperable locally advanced disease, the incorporation of immunotherapy consolidation after chemoradiation has defined a new standard of care.

In this text is discussed the existing treatment for patients with lung cancer and the promise of precision medicine, with special emphasis on new targeted therapies and immunotherapy options like immune *checkpoint* inhibitors. In particular, the development of specific antibodies against the programmed death (PD-1) receptor, programmed death-ligand 1 (PD-L1), and the cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 receptor have led to unprecedented prolonged survival for a proportion of patients.

Keywords: lung cancer; diagnosis; biomarkers; treatment; immunotherapy

Agradecimentos

Expresso o meu mais profundo agradecimento a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a concretização desta monografia.

A redação de uma monografia é um percurso longo e maioritariamente solitário, com vários altos e baixos e, por isso, algumas pessoas conseguem tornar este caminho mais fácil e leve. Quero agradecer a todos os meus amigos, colegas do curso, colegas da Farmácia do Centro, equipa dos serviços farmacêuticos da CUF Sintra, familiares e, claro, à Professora Cristina Marques, minha orientadora, por toda a motivação, compreensão, entreaajuda e disponibilidade demonstradas.

Um agradecimento muito especial à minha cara metade por todo o incentivo e apoio incondicional que foram cruciais para a realização desta importante etapa.

Agradeço, por fim, a todos os que cruzaram o meu percurso durante os últimos anos e que, sem saberem, fizeram parte e contribuíram para a realização deste meu grande objetivo, o mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas.

Abreviaturas

ACT – Terapias adotivas celulares

ALK – Cinase de linfoma anaplásico ou Recetor de tirosina cinase

ALK+ – Mutação ALK positiva

BRAF – Oncogene que codifica a proteína B-Raf

CAR-T – Células T modificadas com recetor de antígeno quimérico

Cm – Centímetro

COX-2 – Cicloxigenase 2

CPNPC – Cancro de pulmão de não pequenas células

CPPC – Cancro de pulmão de pequenas células

CTA – Antígeno do cancro do testículo

CTCs – Células tumorais circulantes

ctDNA – DNA complementar

CTLA-4 – Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DNMTs – DNA metiltransferases

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

ECOG – Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste

EGF – Fator de crescimento epidérmico

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico

FDA – *Food and Drug Administration*

HER-1 – Recetor 1 do fator de crescimento epidérmico

HER-2 – Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico

IARC – Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro

ICIs – Inibidores do *checkpoint* imunitário

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

KRAS – oncogene homólogo do vírus Kirsten do sarcoma de rato

MBPs – Proteínas de ligação ao metil-DNA

miRNA – Micro RNA

mL – Mililitro

mm – Milímetro

MMP-1 – Metaloprotease 1

MMP-12 – Metaloprotease 12

MMP-2 – Metaloprotease 2

MMP-3 – Metaloprotease 3

MUC1 – Mucina tipo 1

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Reação em cadeia de polimerase

PD-1 – Recetor de morte celular programada 1

PDL-1 – Ligando de morte celular programada 1

RNA – Ácido ribonucleico

ROR1 – Recetor transmembranar de tirosina cinase

ROS1 – Recetor transmembranar de tirosina cinase

SABR – Radiação corporal ablativa estereotáxica

TKIs – Inibidores da tirosina cinase

TNM – Classificação de tumores: tumor - gânglios linfáticos - metástases

VEGF – Fator do recetor do fator de crescimento endotelial vascular

Índice:

1	Introdução	10
2	Objetivos	11
3	Materiais e métodos.....	12
4	Cancro do pulmão.....	13
4.1	Epidemiologia.....	13
4.1.1	Mortalidade e incidência	13
4.1.2	Estatísticas em Portugal	13
4.1.3	Sobrevivência.....	14
4.2	Sistema respiratório	14
4.2.1	Funções.....	14
4.2.2	Constituição	14
4.2.3	Patologias do trato respiratório.....	15
4.3	Doença oncológica	15
4.3.1	Neoplasia do pulmão	16
4.3.2	Metastização	16
4.4	Fatores de risco	17
4.4.1	Tabagismo	17
4.4.2	Exposição ao fumo passivo	18
4.4.3	Idade	18
4.4.4	Suscetibilidade genética	18
4.4.5	Poluição do ar	19
4.4.6	Exposição ocupacional	19
4.4.7	Alimentação	19
4.4.8	Doença pulmonar prévia.....	20
4.5	Prevenção	20
4.6	Manifestações clínicas.....	21
4.7	Classificação	21
4.7.1	Cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC).....	22
4.7.1.1	Adenocarcinoma	22
4.7.1.2	Carcinoma de células escamosas.....	23
4.7.1.3	Carcinoma de grandes células	23
4.7.2	Cancro de pulmão de pequenas células (CPPC)	23
5	Diagnóstico	24
5.1	Importância do diagnóstico.....	24
5.2	Meios de diagnóstico tradicionais.....	24
5.2.1	Exames imagiológicos	24
5.2.1.1	Radiografia torácica	24
5.2.1.2	Tomografia computadorizada de baixa dose	25
5.2.2	Exames histopatológicos	25
5.2.2.1	Citologia de expetoração	25
5.2.2.2	Toracocentese	26
5.2.2.3	Citologia aspirativa por agulha fina	26
5.2.2.4	Broncoscopia	27
5.2.2.5	Toracoscopia.....	27
5.2.2.6	Toracotomia	28
5.3	Novos meios de diagnóstico.....	28
5.3.1	Biomarcadores tumorais.....	29
5.3.1.1	Células tumorais circulantes (CTCs).....	30
5.3.1.2	DNA tumoral circulante (ctDNA).....	31
5.3.1.3	MicroRNA (miRNA).....	32
5.3.1.4	Exossomas circulantes	33
5.3.1.5	DNA metilado	33
5.3.1.6	Compostos orgânicos voláteis.....	34

5.3.1.7	Anticorpos	34
6	Tratamento.....	36
6.1	Estadiamento	36
6.1.1	Estadiamento do CPNPC	36
6.1.2	Estadiamento do CPPC.....	37
6.2	Avaliação do estado de saúde geral	37
6.2.1	Escala ECOG.....	38
6.3	Terapêutica dos tumores do pulmão.....	39
6.3.1	Terapêuticas tradicionais.....	39
6.3.1.1	Cirurgia.....	39
6.3.1.1.1	Lobectomia.....	40
6.3.1.1.2	Segmentectomia (resseção segmentar ou em cunha)	40
6.3.1.1.3	Pneumectomia	40
6.3.1.2	Radioterapia.....	41
6.3.1.3	Quimioterapia.....	42
6.3.2	Novas terapêuticas	44
6.3.2.1	Terapêuticas dirigidas.....	45
6.3.2.1.1	Inibidores EGFR.....	46
6.3.2.1.2	Inibidores VEGF.....	46
6.3.2.1.3	Inibidores ALK.....	47
6.3.2.1.4	Inibidores BRAF	47
6.3.2.1.5	Inibidores KRAS.....	48
6.3.2.1.6	Inibidores ROS1.....	49
6.3.2.2	Imunoterapia	49
6.3.2.2.1	Inibidores do <i>checkpoint</i> imunitário (ICIs)	50
6.3.2.2.2	Linfócitos T adotivos (células CAR-T)	55
6.3.2.2.3	Vacinas anticancerígenas.....	57
7	Conclusões	60
8	Referências Bibliográficas	62

Índice de Figuras:

Figura 1	- Número de mortes estimadas por cancro do pulmão comparativamente aos câncros do pâncreas, próstata, mama e colorretal.....	13
Figura 2	- Os cinco principais passos do processo de metastização: invasão, intravasamento, circulação, extravasamento e colonização	17
Figura 3	- Classificação histológica do cancro do pulmão.....	22
Figura 4	- Biomarcadores para o diagnóstico de tumores do pulmão.....	30
Figura 5	- Avanços no tratamento do cancro do pulmão por tipos de terapêuticas..	44
Figura 6	- Medicamentos aprovados para o tratamento de cancro do pulmão de não pequenas células metastático e não metastático	45
Figura 7	- Via de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK.....	48
Figura 8	- Mecanismo de bloqueio dos <i>checkpoint</i> imunitários	51
Figura 9	- Inibidores PD-1/PDL-1	53
Figura 10	- Tratamento de primeira linha para cancro de pulmão de não pequenas células metastático	55
Figura 11	- Produção de células CAR-T.....	56

Figura 12 – Antígenos alvo de células CAR-T em ensaios clínicos para o tratamento do cancro do pulmão57

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Graus da escala ECOG.....38

1 Introdução

O cancro do pulmão é uma das principais causas de morte em todo o mundo. (1) Globalmente, os casos e mortes devidas a este tipo de cancro continuam a aumentar. Com a diminuição da prevalência do tabagismo e o aumento dos casos de cancro do pulmão em não fumadores, é cada vez mais importante compreender melhor o desenvolvimento da doença. Embora o tabagismo continue a ser considerado o principal fator de risco para o cancro do pulmão, o risco está também ligado a outros fatores e a prevenção do cancro do pulmão deve centrar-se em evitar ou diminuir a exposição a esses mesmos fatores de risco conhecidos. (2)

O prognóstico para indivíduos diagnosticados com cancro do pulmão é, normalmente, desfavorável devido ao facto de o diagnóstico acontecer numa fase tardia, quando o tumor já se encontra num estadio mais avançado. (3)

Os desafios inerentes ao diagnóstico estão intimamente relacionados ao desenvolvimento de terapêuticas personalizadas e à caracterização molecular dos tumores do pulmão. Neste âmbito, é importante reconhecer a questão da heterogeneidade tumoral. O cancro do pulmão é uma doença muito heterogénea, tanto a nível celular como histológico, tendo implicações na compreensão da patogénese, diagnóstico e seleção da terapêutica. É um tema crucial para impulsionar desenvolvimentos futuros nesta área. (4)

Nos últimos 10 anos têm sido registados avanços importantes no tratamento e diagnóstico que se traduziram nas primeiras melhorias observadas na sobrevivência do cancro do pulmão. (3) Avanços estes foram possíveis devido ao aumento da compreensão da biologia da doença e dos mecanismos de progressão dos tumores, aprimorando a deteção precoce e o tratamento mais preciso e personalizado. (5)

O diagnóstico de tumores do pulmão passa pelo uso de diferentes tipos de técnicas imagiológicas complementados com biópsias, mas estas técnicas não são suficientes para detetar precocemente as células cancerígenas nem são as ideais para seguir a evolução dos tumores por serem, sobretudo, técnicas invasivas. Assim, surgiu a necessidade de desenvolver e aplicar técnicas mais seguras, simples, precisas e rápidas. O estudo de biomarcadores tem revolucionado a área do diagnóstico. (6)

Relativamente ao tratamento, a medicina personalizada tem-se expandido a olhos vistos com o desenvolvimento das terapêuticas dirigidas e da imunoterapia. (7)

2 Objetivos

Esta monografia pretende:

- Introduzir o tema do cancro do pulmão
- Compilar as principais temáticas relacionadas com o cancro do pulmão como epidemiologia, fatores de risco, prevenção e manifestações clínicas
- Caracterizar e classificar os tipos de tumores do pulmão
- Frisar a importância do diagnóstico precoce neste tipo de cancro
- Refletir sobre os meios de diagnóstico mais utilizados
- Identificar possíveis novos meios de diagnóstico
- Sumarizar as alternativas terapêuticas aprovadas e utilizadas até à data
- Detalhar abordagens terapêuticas promissoras

3 Materiais e métodos

Esta monografia foi redigida tendo por base uma intensiva revisão da bibliografia na área do cancro do pulmão. Foram consultados, tanto artigos científicos de revisão de literatura em língua inglesa, como de ensaios clínicos, acedidos essencialmente através do motor de busca *PubMed*, e publicados em revistas internacionalmente reconhecidas no âmbito da oncologia como *The Lancet*, *Nature*, *Journal of Clinical Oncology* e *Molecular Cancer*. Foram ainda consultadas informações facultadas por algumas associações sobre o cancro como suporte à pesquisa bibliográfica como a Liga Portuguesa contra o Cancro, a *American Cancer Society* e a *American Association for Cancer Research*.

A procura de informação foi baseada em palavras-chave como “Lung Cancer”, “Lung Cancer Diagnosis”, “Lung Cancer Treatment”, “Immunotherapy”, “Immune *Checkpoint* Inhibitors”, entre outras.

Foram ainda consultadas *guidelines* internacionais relativas à gestão do cancro do pulmão como as da European Society for Medical Oncology (ESMO), *The Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

Toda a informação presente neste trabalho foi alvo de pesquisa, seleção e redação própria, estando citadas todas as respetivas fontes utilizadas para tal.

4 Cancro do pulmão

4.1 Epidemiologia

4.1.1 Mortalidade e incidência

O cancro do pulmão é uma das principais causas de morte em homens e mulheres em todo o mundo. (1) Apesar de ser o segundo cancro mais diagnosticado nos homens e o terceiro mais diagnosticado nas mulheres, é a principal causa de morte por cancro nos homens e a segunda causa de morte por cancro nas mulheres. A mortalidade e a incidência deste tipo de cancro são mais altas nos países desenvolvidos. Em 2020, na Europa, representou praticamente 12% do total de novos cancros diagnosticados e mais de 20% do total de mortes por cancro. Foi, portanto, considerado o quarto tipo de cancro mais frequente, a seguir ao cancro da próstata, da mama e colorretal. Em 2011, somou tantas mortes quanto os cancros do pâncreas, próstata, mama e colorretal, em conjunto. (8)

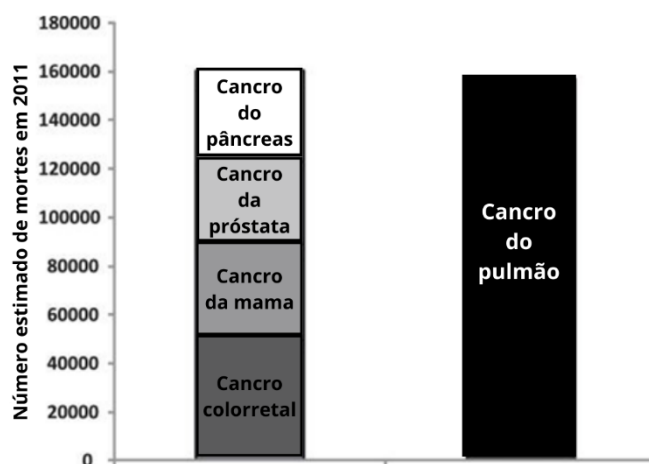


Figura 1 - Número de mortes estimadas por cancro do pulmão comparativamente aos cancros do pâncreas, próstata, mama e colorretal

Adaptado de (8)

4.1.2 Estatísticas em Portugal

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), este cancro representou a terceira neoplasia mais frequente em Portugal em 2020, contabilizando aproximadamente 5284 novos casos. É a principal causa de morte por doença oncológica no país tendo contado, em 2020, com 4787 mortes.

4.1.3 Sobrevivência

Em relação à taxa de sobrevivência a 5 anos, para todos os tipos de cancro do pulmão, esta é baixa, sendo estimada em 19%, o que significa que em cada 100 indivíduos com cancro do pulmão, apenas 19 estarão vivos 5 anos após serem diagnosticados. (9) A taxa de sobrevivência baixa prende-se com o diagnóstico deste tipo de cancro acontecer quando, frequentemente, já se encontra num estadio mais avançado. Apesar deste facto, a taxa de sobrevivência varia com diversos fatores, para além do estadio no momento do diagnóstico, como a idade da pessoa, a sua saúde no geral e ainda, com o sucesso ou não do plano de tratamento instituído. (10)

4.2 Sistema respiratório

4.2.1 Funções

A principal função do sistema respiratório é ser responsável pelas trocas gasosas entre o ar e o organismo, assegurando a oxigenação do sangue e a eliminação de dióxido de carbono. Como funções secundárias, participa na regulação do pH sanguíneo e no controlo da temperatura corporal, entre outras. (11,12)

4.2.2 Constituição

O sistema respiratório é composto pelas vias respiratórias e pelos pulmões.

As vias respiratórias são divididas em superiores e inferiores. As superiores incluem as fossas nasais, a faringe e a laringe. Já as vias inferiores englobam a traqueia, os brônquios e os bronquíolos.

Os pulmões são um órgão par de consistência esponjosa e forma piramidal. Estão localizados na caixa torácica e são revestidos por uma membrana denominada por pleura. O pulmão direito está dividido em três lobos enquanto o esquerdo apenas se divide em dois lobos.

Os bronquíolos terminam em estruturas denominadas alvéolos onde efetivamente acontecem as trocas gasosas, através da membrana capilar alvéolo-pulmonar. (11,12)

4.2.3 Patologias do trato respiratório

As patologias do trato respiratório superior mais comuns incluem a constipação, a gripe, a rinite, a sinusite, a faringite/amigdalite e a laringite. Normalmente são ligeiras e temporárias. Relativamente às patologias do trato respiratório inferior salientam-se a pneumonia, a bronquite, a bronquiolite, a tuberculose, a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e a asma. As últimas duas são de carácter crónico e não têm cura. Por fim, as patologias mais graves do sistema respiratório são as neoplasias e podem ter diversas localizações anatómicas. (11)

4.3 Doença oncológica

O cancro é a segunda principal causa de morte, vindo logo a seguir às doenças cardiovasculares. (13,14)

Falamos em cancro quando acontecem alterações na expressão de múltiplos genes, o que leva à desregulação da divisão celular normal e diferenciação celular, resultando num desequilíbrio entre a replicação e a morte celular, favorecendo assim o crescimento de uma população de células tumorais. (15)

Os termos cancro, neoplasia e tumor são muitas vezes utilizados como sinónimos, mas têm definições distintas:

- **Tumor** – refere-se a uma massa (tumefação) gerada pela acumulação e aumento de um tecido ou de uma região, como por exemplo, uma multiplicação descontrolada de células.
- **Neoplasia** – é uma massa anormal de tecido gerada por uma reprodução descontrolada e persistente de células, que pode ser benigna ou maligna. A diferença entre uma neoplasia benigna e maligna é o resultado da análise das características das células que lhe deram origem, tal como a sua morfologia e o seu comportamento (por exemplo, a capacidade de invasão de órgãos e tecidos vizinhos – metastização).
- **Cancro** – é a palavra usada para definir as neoplasias malignas.

As neoplasias podem ser divididas em sólidas e em líquidas ou hematopoiéticas. As sólidas incluem neoplasias com origem nos tecidos que não incluem fluidos (como por exemplo o carcinoma do pulmão), nos ossos e tecidos moles. Já as neoplasias hematopoiéticas ou líquidas, têm como origem o sangue ou a medula óssea (incluem, por exemplo, as leucemias). (16)

4.3.1 Neoplasia do pulmão

O cancro do pulmão, especificamente, tem como origem células do tecido pulmonar anormais que se multiplicam e crescem descontroladamente, originando um tumor e interferindo com as funções das células pulmonares normais, nomeadamente com a sua principal função que é o fornecimento de oxigénio aos restantes tecidos do organismo. (17)

4.3.2 Metastização

Apesar de o tumor se iniciar no tecido pulmonar, as células alteradas podem atingir a circulação sanguínea e, conseqüentemente, outros tecidos, vasos linfáticos ou até mesmo outros órgãos onde vão formar novos tumores – metástases. Estas, no caso do cancro do pulmão, formam-se preferencialmente no cérebro, no osso e nas glândulas adrenais. (18)

O processo de metastização compreende diversas etapas: infiltração de células tumorais no tecido adjacente (invasão), migração transendotelial das células cancerígenas para os vasos (intravasamento), sobrevivência no sistema circulatório (circulação), extravasamento e proliferação noutros órgãos (colonização). (19,20) A migração celular faz-se, normalmente, em direção a uma maior tensão de oxigénio e, quando as células tumorais atingem a circulação sanguínea, são sujeitas a condições extremas, como a intensidade do fluxo sanguíneo e o aprisionamento em vasos sanguíneos menores, às quais têm de sobreviver para prosseguir com o processo de metastização. Já fora do sistema circulatório, as células cancerígenas necessitam de comunicar com células do estroma para se estabelecerem e proliferarem. (18) E assim surge uma nova população de células tumorais num segundo local do organismo.

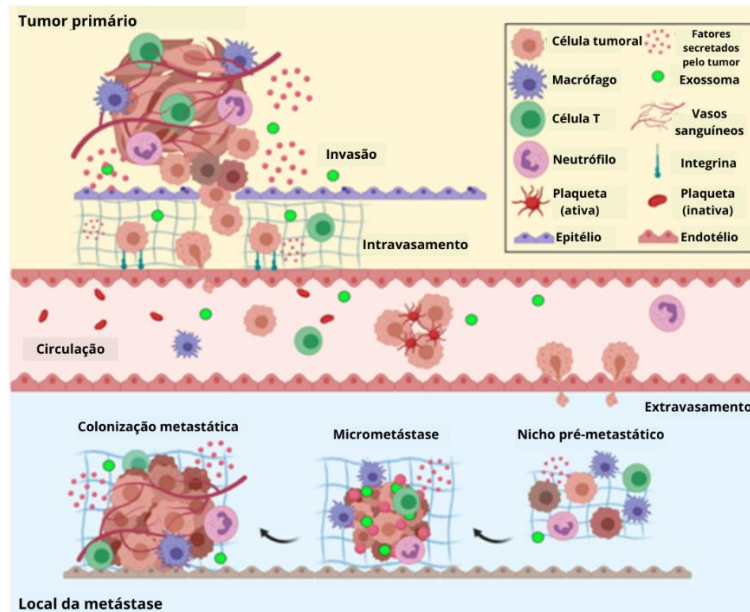


Figura 2 - Os cinco principais passos do processo de metastatização: invasão, intravasamento, circulação, extravasamento e colonização. Adaptado de (18)

4.4 Fatores de risco

É sabido que determinados fatores podem aumentar a probabilidade de um indivíduo desenvolver cancro do pulmão, sendo alguns mais relevantes do que outros. O principal fator de risco modificável para o desenvolvimento de cancro do pulmão é o consumo de tabaco. Para além deste, estão identificados outros fatores de risco como a exposição ao fumo passivo, a idade do indivíduo, a suscetibilidade genética, a poluição do ar, a exposição ocupacional, a alimentação e, ainda, doença pulmonar prévia. (21)

4.4.1 Tabagismo

O principal fator etiológico da carcinogénese pulmonar é o consumo de tabaco (21), sendo que o risco aumenta com a duração do consumo e com o número de cigarros fumados por dia. (8) Em cada 9 fumadores, 1 desenvolverá cancro do pulmão. (22) Estima-se que o tabagismo cause 85% dos casos de cancro do pulmão e que seja responsável por cerca de um terço das mortes causadas por cancro. A exposição ao fumo do tabaco, que contém mais de 60 substâncias cancerígenas, sobrecarrega os mecanismos de reparação do DNA levando a alterações genéticas que alteram o ciclo celular normal. (23) Mais detalhadamente, estas substâncias como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, as aminas aromáticas, as N-nitrosaminas, o

benzeno, o crómio e o cloreto de vinilo, ligam-se covalentemente ao DNA formando aductos, que podem ser removidos através de processos de reparação do DNA. Caso estes processos não sejam eficazes, instalar-se-ão mutações no DNA. Por sua vez, estas mutações podem interferir com oncogenes e genes supressores de tumor levando, em último caso, a tumorigénese e a uma proliferação celular descontrolada. (8) O risco relativo decresce com a cessação tabágica, melhorando também o sucesso dos tratamentos nos casos de cancro do pulmão já diagnosticados. (21)

4.4.2 Exposição ao fumo passivo

Vários estudos confirmaram que os indivíduos não fumadores involuntariamente expostos ao fumo do tabaco têm um risco aumentado de desenvolver cancro do pulmão. (8) Um dos estudos quantificou esse risco e concluiu que um não-fumador que viva com um fumador tem um risco aumentado em 24% para cancro do pulmão. (24) Este risco é dose-dependente, ou seja, varia consoante o grau de exposição. (8)

4.4.3 Idade

A idade está relacionada com o grau de risco para o cancro do pulmão.

Um estudo demonstrou isso mesmo quando apontou o risco cumulativo para 10% para quem cessou o tabagismo aos 60 anos, em comparação com o risco de apenas 2% para quem terminou a atividade tabágica aos 30 anos. (25)

Para além do risco cumulativo relacionado ao tabagismo, mais de 65% dos utentes com cancro do pulmão têm mais de 65 anos de idade, refletindo a longa história de tabagismo nesta faixa etária ao longo da vida. (8)

4.4.4 Suscetibilidade genética

Em parte, a predisposição para desenvolver cancro do pulmão é determinada por fatores genéticos relacionados com o próprio indivíduo. Estarão em maior risco as pessoas que fumem e que apresentem suscetibilidade genética.

Recentemente, têm-se conseguido identificar múltiplos polimorfismos genéticos que se relacionam com um maior risco para este tipo de cancro, destacando-se alguns loci principais de suscetibilidade como, por exemplo, as regiões 15q25, 5p15 e 6p21. (21)

Foram ainda associados ao risco de desenvolvimento de cancro do pulmão genes que codificam para as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, para a cicloxigenase COX-2 e, ainda, para as metaloproteases MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-12, que estão envolvidas na reparação celular durante um processo inflamatório. (8)

4.4.5 Poluição do ar

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos estão dispersos na atmosfera como resultado da combustão incompleta de matéria orgânica, nomeadamente de combustíveis, lixo e tabaco. Estes compostos, onde se incluem o benzopireno, o antraceno e acenaftileno, são considerados tóxicos e têm poder carcinogénico e mutagénico. A inalação destes compostos está relacionada com o aumento do risco para o cancro do pulmão. (26,27)

4.4.6 Exposição ocupacional

A exposição ocupacional, ou seja, a que decorre durante o desenvolvimento de certas atividades profissionais, pode ser fonte de substâncias carcinogénicas. Dentro destas substâncias, já identificadas em 20, incluem-se o amianto, o arsénio, o berílio, o cádmio, o crómio, o níquel e a sílica. Este fator de risco é responsável por 5 a 10% dos casos de cancro do pulmão (28), sendo que em 2000, 102 mil mortes por cancro do pulmão foram atribuídas etiologicamente à exposição ocupacional. (29,30)

4.4.7 Alimentação

Alguns estudos evidenciam que uma dieta rica em determinados alimentos, nomeadamente frutas e vegetais, oferecem um efeito protetor contra o cancro do pulmão, estando esta afirmação relacionada com a presença natural de antioxidantes nos mesmos, como as vitaminas A, C e E. (8)

Em detrimento, o consumo de carnes vermelhas fritas ou bem passadas relaciona-se com o aumento do risco para este tipo de cancro, provavelmente devido à formação de nitrosaminas durante a sua confeção (21).

4.4.8 Doença pulmonar prévia

A presença de doença pulmonar prévia como asma, tuberculose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonia e histórico familiar de neoplasia pulmonar parece estar diretamente correlacionada com o risco para cancro do pulmão. Um estudo subordinado a este tema concluiu que o risco para desenvolver cancro do pulmão era superior para os que apresentavam mais do que uma doença pulmonar prévia e, para os que tinham história familiar positiva de cancro do pulmão, o risco calculado era 2 vezes superior comparativamente aos que não tinham histórico familiar de cancro do pulmão. (31)

4.5 Prevenção

Sabendo que o consumo de tabaco é o fator de risco mais significativo para o cancro do pulmão, a medida preventiva mais eficaz passa por evitar iniciar o tabagismo ou cessar o mais rapidamente possível esta prática, melhorando o nível de risco e também o prognóstico, em indivíduos já diagnosticados. Nesta medida, a incidência do cancro do pulmão diminuiria. (8)

A cessação tabágica pode ser desencorajada através de informação relevante sobre o tema, estatísticas acerca da morbilidade e mortalidade associadas ao hábito, e/ou intervenções na sociedade através de campanhas antitabágicas de sensibilização dirigidas a grupos definidos, principalmente às faixas etárias mais novas e ao público que já é fumador. (32)

Complementarmente, devem evitar-se ambientes saturados em fumo de tabaco, em agentes poluentes e em todos os carcinogénicos identificados como tendo papel no desenvolvimento da carcinogénese pulmonar. O cuidado com a alimentação também não deve ser descurado.

Relativamente à mortalidade atribuída a este cancro, quanto mais precocemente se detetar o tumor e se iniciarem os devidos tratamentos, maior será a probabilidade de sobrevivência e, conseqüentemente, menor será a taxa de mortalidade. Daqui se tira a importância do seguimento clínico no prognóstico deste cancro. (8)

4.6 Manifestações clínicas

Normalmente, a sintomatologia não está presente nos estadios iniciais da doença, mas sim nos mais avançados, que é a altura coincidente com a maior parte dos diagnósticos. (33)

A maioria dos casos de cancro do pulmão, aquando do diagnóstico, são sintomáticos. Cerca de apenas 10% dos diagnósticos são feitos em indivíduos assintomáticos. (34)

As mais variadas sintomatologias podem estar relacionadas com o tumor primário, com as metástases e/ou com os efeitos sistémicos. (33)

Os sintomas mais comuns são inespecíficos e incluem: dispneia, fadiga, tosse persistente, dor torácica, infeções respiratórias recorrentes, perda de peso e hemoptise. Estes estão normalmente associados ao tumor primário visto que a massa tumoral pode obstruir a via aérea ou causar uma pneumonia pós-obstrutiva. (35,36)

A deteção precoce do cancro do pulmão está diretamente relacionada com um melhor prognóstico e probabilidade de sobrevivência, portanto é de extrema importância investigar indivíduos com maior risco mesmo que os sintomas sejam inespecíficos. (36)

4.7 Classificação

Nos últimos anos, o conhecimento das características moleculares dos vários cancros do pulmão e a descoberta de terapêuticas direcionadas, tem impactado a classificação dos tumores do pulmão, podendo estes ter diversas classificações. (1)

Segundo a Sociedade Portuguesa de Oncologia, classificam-se em benignos ou malignos, consoante a sua capacidade de invasão de outros tecidos. É considerado benigno, se as suas células crescerem lentamente e não invadirem outros tecidos, ou maligno, se apresentar um crescimento rápido, descontrolado e agressivo e se for capaz de invadir outros tecidos, metastizando-os.

Relativamente ao local de origem, podem classificar-se em primários, se forem originários do tecido pulmonar, ou em secundários se resultarem de um processo metastático decorrente de outro local do organismo.

Histologicamente, um tumor do pulmão primário pode ser subdividido em cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC) ou cancro de pulmão de pequenas células (CPPC), variando em termos de evolução, forma de apresentação, terapêutica e metastização. (35) O CPNPC representa cerca de 85% dos cancros do pulmão,

enquanto os restantes 15% são representados pelo CPPC. Dentro dos CPNPC existem variações histológicas, dando origem a outros subtipos principais de cancro do pulmão: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células. (37,38) Os carcinomas são nomeados consoante o aspeto das suas células ao microscópio. (39)

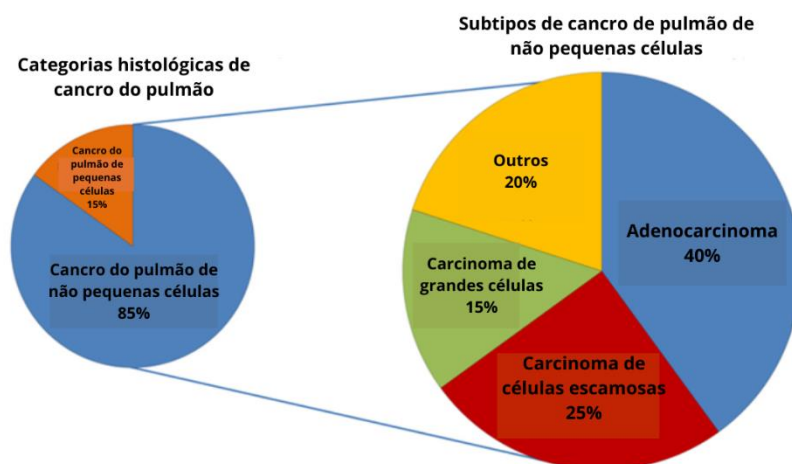


Figura 3 - Classificação histológica do cancro do pulmão Adaptado de (37)

4.7.1 Cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

O CPNPC representa a maior parte dos casos de cancro do pulmão e tem um comportamento menos agressivo, apresentando um ritmo de crescimento e metastização mais lento comparativamente ao CPPC, segundo a Liga Portuguesa Contra o Cancro. A taxa de sobrevivência a 5 anos para um CPNPC localizado, ou seja, que não invadiu outros tecidos, é de 65%; para um CPNPC regional que não está apenas no pulmão e atingiu os gânglios linfáticos baixa para 37%; quando já está metastizado para locais mais distantes, a taxa de sobrevivência é de apenas 9%. (40)

Subdivide-se em 3 subtipos principais de acordo com as células em que têm origem e, por isso, variam em termos de prognóstico e tratamento. Este agrupamento é baseado na classificação da Organização Mundial da Saúde e tem vindo, progressivamente, a ser especificado e alterado através do uso de características histopatológicas e marcadores imunohistoquímicos. (1,41)

4.7.1.1 Adenocarcinoma

Segundo a Sociedade Americana de Cancro, este é o subtipo de CPNPC mais comum, representando 40% dos cancros de pulmão de não pequenas células, e tem

início nas células secretoras de muco que revestem os alvéolos pulmonares, isto é, nas zonas mais periféricas do pulmão. Surge, usualmente, em não-fumadores, atinge mais as mulheres do que os homens e também a faixa etária mais jovem. (39) Geralmente ocorre em indivíduos com doença pulmonar subjacente e metastiza precocemente. (35)

4.7.1.2 Carcinoma de células escamosas

Representa cerca de 25% dos casos de cancro do pulmão e começa nas células achatadas que cobrem as vias respiratórias, portanto, numa localização mais centralizada. (42) Geralmente metastiza mais tardiamente no decurso da doença. (35)

4.7.1.3 Carcinoma de grandes células

Este subtipo é mais agressivo pois tende a crescer e disseminar rapidamente, mas também o mais raro, contabilizando 15% dos casos de cancro do pulmão. É indiferenciado e pode ser encontrado em qualquer parte do pulmão. (42)

4.7.2 Cancro de pulmão de pequenas células (CPPC)

Contrariamente ao CPNPC, o CPPC é um carcinoma neuroendócrino, menos comum e mais agressivo pois cresce a uma velocidade superior e é mais provável que metastize para outros locais, segundo a Liga Portuguesa Contra o Cancro. Pode ocorrer tanto na periferia do pulmão como em grandes brônquios. Atinge maioritariamente ex-fumadores e, cerca de 80% dos indivíduos diagnosticados têm lesões metastáticas no momento do diagnóstico. Frequentemente, apresenta mau prognóstico. (43)

5 Diagnóstico

5.1 Importância do diagnóstico

Uma das principais razões para o cancro do pulmão estar no topo da lista de mortes por cancro em todo o mundo prende-se com o seu diagnóstico tardio, o que aumenta a probabilidade de já se terem desenvolvido metástases, agravando o prognóstico. Assim sendo, é de extrema importância que o diagnóstico desta patologia seja realizado o mais precocemente possível, principalmente junto da população de risco como fumadores e indivíduos expostos à inalação de substâncias cancerígenas. Para além de um diagnóstico precoce, é também necessário que este seja preciso, de modo a ser possível selecionar o tratamento mais adequado.

Atualmente, o diagnóstico de tumores do pulmão é realizado recorrendo a diferentes tipos de imagem complementadas com avaliação histopatológica de biópsias, mas todas estas técnicas não permitem a deteção precoce de neoplasias pulmonares.

A escolha do método de diagnóstico varia consoante o doente, as manifestações clínicas, o possível tumor e a equipa médica. (6)

5.2 Meios de diagnóstico tradicionais

5.2.1 Exames imagiológicos

Os exames de diagnóstico mais frequentemente utilizados na deteção inicial do cancro do pulmão são os exames de imagem como a radiografia torácica e a tomografia computadorizada. Estes têm como desvantagem a exposição do indivíduo a radiação desnecessária podendo contribuir, eventualmente, para o desenvolvimento de doenças oncológicas no futuro, caso sejam usados com alguma frequência. (6,44)

5.2.1.1 Radiografia torácica

A radiografia torácica apresenta uma sensibilidade para deteção de tumores de, aproximadamente, 1 cm mas, com esta dimensão, contamos com 10^9 células cancerígenas, havendo probabilidade de já estar rompido o epitélio brônquico e/ou vascular. (6,45)

5.2.1.2 Tomografia computadorizada de baixa dose

A tomografia computadorizada é mais eficaz a detetar lesões pulmonares periféricas do que a radiografia torácica e a sua sensibilidade é também melhor, conseguindo identificar pequenos nódulos entre 1 e 5 mm de tamanho. Precisa de menos tempo para ser realizada, expondo o indivíduo a períodos mais curtos de irradiação. É usada em rastreios de cancro do pulmão conduzindo a reduções significativas na mortalidade em indivíduos de alto risco, mas apresenta algumas barreiras como o custo, a acessibilidade e o risco de acumulação de radiação, se usada rotineiramente. Tem ainda a desvantagem de detetar anormalidades não tumorais (falsos positivos), obrigando os indivíduos a testes mais invasivos e com mais riscos, desnecessariamente. (45–47)

5.2.2 Exames histopatológicos

Existe uma grande variedade de técnicas que têm como objetivo auxiliar na obtenção de um diagnóstico preciso, recorrendo à recolha e posterior análise patológica de tecidos. A escolha do método mais apropriado varia com vários fatores. Regra geral, utiliza-se o método mais conveniente e menos invasivo possível. (35)

5.2.2.1 Citologia de expetoração

Se houver suspeita de cancro do pulmão pode também ser feita uma citologia de expetoração. Esta consiste na recolha de uma amostra de muco dos pulmões, através da tosse, para obtenção de células descamadas do aparelho respiratório para posterior diagnóstico anatomopatológico recorrendo ao exame microscópico das células obtidas que consegue identificar morfologias aberrantes correspondentes a células cancerígenas. É um exame indolor, simples e não invasivo. (44,48) Por outro lado, não parece ter valor aditivo para a deteção do cancro do pulmão nem para a redução da mortalidade associada a esta neoplasia. (48) Uma amostra é positiva em 40% dos doentes portadores de cancro do pulmão e está dependente do tamanho do tumor e da sua localização. Quanto maior e mais central for o tumor, melhor será o resultado da citologia. (49) Por isto mesmo, o carcinoma de células escamosas, que usualmente se apresenta numa localização mais central, é o subtipo de cancro do pulmão mais frequentemente diagnosticado através da citologia de expetoração,

contrariamente ao adenocarcinoma, que surgindo mais a nível periférico, é menos vezes diagnosticado através deste exame. (50)

5.2.2.2 Toracocentese

Os derrames pleurais, ou seja, a acumulação de líquido no espaço pleural, são uma das manifestações comuns dos tumores primários e metastáticos do pulmão.

Assim, a toracocentese consiste na remoção de uma amostra de líquido pleural do espaço pleural, recorrendo a uma agulha, para análise posterior. O procedimento é relativamente rápido: o indivíduo encontra-se sentado com os braços levantados e apoiados e, após aplicação de anestesia local, é inserida uma agulha na cavidade pleural para se retirar a amostra.

Apesar de, geralmente, ser considerada uma intervenção de baixo risco, a toracocentese pode dar origem a algumas complicações como: pneumotórax, que é a mais comum e consiste na presença de ar no espaço pleural; edema pulmonar de reexpansão que, sendo considerada uma situação clínica rara, pode atingir uma mortalidade de 20%. É provável que aconteça devido à rápida reexpansão do pulmão após a extração de líquido pleural; e ainda hemorragias no local da punção dando origem a hematomas na parede torácica ou hemotórax (presença de sangue na cavidade pleural). Todas estas complicações podem levar ao aumento da mortalidade, morbidade e custos com cuidados de saúde. (50–52)

5.2.2.3 Citologia aspirativa por agulha fina

Passa por aspirar células, através do peito, diretamente do tumor recorrendo a uma agulha de calibre fino acoplada a uma seringa. Tem como objetivo caracterizar o tumor e orientar a terapêutica. Desde que o tumor seja palpável e cujas dimensões e localização sejam compatíveis com a execução da técnica, a citologia aspirativa pode ser uma opção. A sua execução é relativamente simples e a maioria dos doentes apenas sente um ligeiro desconforto, comparável ao de uma injeção. Por isto mesmo, não é necessário recorrer a anestesia, apenas poderá ser recomendada anestesia local. O sucesso desta técnica está dependente da experiência de quem a realiza e da posterior análise histopatológica através de testes moleculares e imunocitoquímicos. A utilização complementar de fluoroscopia ou tomografia computadorizada ajuda a melhorar os resultados obtidos. Está indicada em tumores

periféricos em doentes não elegíveis a cirurgia. A complicação mais comum é o pneumotórax com uma frequência de aproximadamente 25%. (35)

5.2.2.4 Broncoscopia

A broncoscopia é a introdução de um broncoscópio, que consiste num tubo longo e flexível que possui na extremidade uma fonte de luz, através da boca ou nariz de modo a ser possível examinar diretamente as vias respiratórias (traqueia, brônquios e parte dos pulmões) e recolher fragmentos de tecido ou secreções, caso seja necessário. O procedimento pode causar algum incómodo pelo que é administrada uma anestesia local e sedação para auxiliar neste aspeto. É possível adaptar uma câmara de vídeo na extremidade do broncoscópio com o intuito de transmitir imagens ampliadas de elevada definição, nomeando-se vídeobroncoscopia. (53) Existe ainda uma terceira variação que é a broncoscopia de autofluorescência. Esta última visa a observação da mucosa brônquica sob luz azul, em que se visualiza a alteração de cor verde correspondente à mucosa normal, para tons avermelhados em caso de lesões displásicas ou carcinogénicas. (54)

Este meio de diagnóstico pode desempenhar um papel importante na deteção precoce de tumores do pulmão visto que tem uma baixa probabilidade de complicações graves (cerca de 1%). Em contrapartida, a sua sensibilidade é bastante variável, estando estimada entre 34 e 88% dependendo do tipo, posição e tamanho do tumor. (54)

5.2.2.5 Toracoscopia

A toracoscopia é semelhante à broncoscopia, mas o que se visualiza através desta técnica é a superfície pulmonar e o espaço pleural. Neste procedimento, o tubo é inserido através da parede torácica até à cavidade pleural e tem o nome de toracoscópio, partilhando as mesmas características e funcionalidades do broncoscópio. Inclui uma fonte de luz, uma câmara de vídeo e um canal de instrumentação, que permite a realização de biópsias (colheita de amostras de tecido para exame microscópico e/ou cultura) ou outros procedimentos de diagnóstico. Pode ser uma opção quando outros exames menos invasivos apresentarem resultados inconclusivos. É capaz de detetar pequenos tumores periféricos (< 2 cm de diâmetro) e pode evitar que se recorra à toracotomia. (35,50)

5.2.2.6 Toracotomia

É o procedimento mais invasivo comparativamente aos anteriores, utilizando-se apenas quando se considera estritamente necessário. A toracotomia consiste na abertura cirúrgica da cavidade torácica e é utilizada para observação e remoção de tecidos lesados. É o procedimento recomendado para diagnóstico, estadiamento e até tratamento de carcinomas do pulmão de não pequenas células, elegíveis para ressecção. Existem diferentes tipos de toracotomia, de acordo com os órgãos a que se quer aceder. No caso dos tumores de pulmão, a toracotomia indicada é a posterolateral, pois é a que permite aceder aos pulmões através de uma incisão ao longo de um lado do peito em direção às costelas. Tratando-se de um procedimento invasivo, a probabilidade de complicações é maior, devido à utilização de anestesia geral, ao trauma cirúrgico e à necessidade de hospitalização. (35,55)

5.3 Novos meios de diagnóstico

Os pilares do diagnóstico de tumores do pulmão assentam na radiologia e nas biópsias de tecidos. Embora sejam amplamente usados, acarretam alguns inconvenientes como o seu custo, a sua sensibilidade e os riscos associados, principalmente, decorrentes das biópsias torácicas por serem meios de diagnóstico invasivos. Os tumores apresentam uma marcada heterogeneidade e a biópsia de tecidos revela somente o estado de uma parte do tumor naquele determinado momento, o que não reflete verdadeiramente os processos dinâmicos inerentes à neoplasia. (6,53)

Assim sendo, seria benéfico desenvolver e aplicar técnicas mais simples, seguras, precisas e rápidas.

Têm surgido, recentemente, vários estudos acerca do desenvolvimento e utilização de biomarcadores para diagnosticar mais precocemente tumores do pulmão. Há, então, uma necessidade urgente de identificar biomarcadores sensíveis e específicos destes tumores.

A análise de biomarcadores pode ser alcançada através da biópsia líquida que consiste numa técnica minimamente invasiva, reproduzível, barata e altamente sensível, que permite analisar material biológico não sólido, ou seja, fluidos periféricos, como o sangue, que é a amostra mais utilizada, e outros como saliva, expectoração ou urina. Tem a capacidade de diagnosticar uma neoplasia, mas não só. Com a identificação de células tumorais ou DNA tumoral, na amostra recolhida,

decorrentes do crescimento e apoptose de células cancerígenas, são reveladas características principais do tumor, como o tipo e as suas mutações genéticas. Estas informações são preciosas, tanto para orientar a terapêutica, como para seguir a evolução do tratamento instituído, visto que é possível acompanhar as variações tumorais, em tempo real. (6)

É uma alternativa mais segura relativamente às biópsias de tecidos, pois a sua recolha é mais simples e menos invasiva, acarretando menos riscos para o doente. Pode facilmente ser realizada várias vezes, sempre que for necessário. (56)

5.3.1 Biomarcadores tumorais

São considerados biomarcadores tumorais quaisquer indicadores moleculares mensuráveis que podem incluir variações genéticas somáticas ou de linhagem germinativa, assinaturas epigenéticas ou alterações transcricionais. São baseados em biomoléculas como ácidos nucleicos e proteínas e podem ser detetados a partir de amostras como tecidos ou fluidos biológicos. As suas aplicações são extensas, podendo ser usados como ferramentas para avaliar o risco de cancro, detetar precocemente a presença de um tumor e com maior precisão, prever o prognóstico da neoplasia e, ainda, auxiliar na escolha e gestão da terapêutica antineoplásica.

A inovação na área dos biomarcadores tem sido notória, mas mantém-se o desafio de desenvolver novos biomarcadores que demonstrem maior sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo. (57)

Atualmente, estão identificados inúmeros biomarcadores de tumores de pulmão como: células tumorais circulantes, DNA tumoral circulante, microRNAs, exossomas circulantes, DNA metilado e compostos orgânicos voláteis, representados na figura 4. (58)

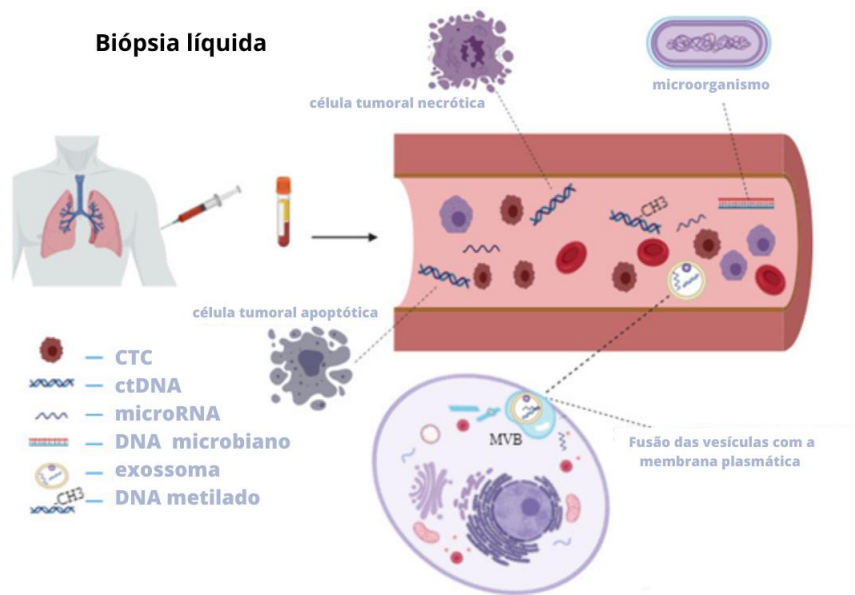


Figura 4 - Biomarcadores para o diagnóstico de tumores do pulmão
Adaptado de (53)

5.3.1.1 Células tumorais circulantes (CTCs)

CTCs são células cancerígenas provenientes do tumor que entram no sistema circulatório ou linfático. No sangue periférico sofrem apoptose ou fagocitose pelo sistema imunitário do doente, mas há possibilidade de escapar a este mecanismo de defesa e invadir outros tecidos, formando metástases noutros locais. (56)

Estas células podem ser detetadas no sangue e a sua análise posterior fornece informação sobre a genética e morfologia do tumor, classificação e estadiamento, monitorização da resposta ao tratamento e prognóstico clínico.

Vários estudos demonstraram que as CTCs são capazes de auxiliar na realização de um diagnóstico precoce, prever o risco de metástases, recorrência e progressão, e ainda de monitorizar a terapêutica de forma a ser ajustada em tempo real. (56,59)

Apesar de todas as vantagens que apresentam, a quantidade de CTCs no sangue é extremamente baixa, entre 1 e 10 células por cada mL de sangue, o que dificulta a sua separação e deteção. (53) Apesar deste aspeto, têm sido desenvolvidas técnicas que permitem identificar, isolar e caracterizar estas células. (57)

Os métodos de deteção baseiam-se nas características físicas (tamanho e densidade relativa) e propriedades elétricas ou imunológicas das CTCs e compreendem três etapas: enriquecimento, deteção e análise. Exemplos destes métodos incluem marcação por imunofluorescência, reação em cadeia de polimerase (PCR)

quantitativo e citometria de fluxo, que permitem marcar, contar e analisar estas células após separação das células sanguíneas. (57)

Nos próximos anos, estes métodos serão desenvolvidos e melhorados de forma a fornecerem uma base ainda mais precisa relativamente ao diagnóstico de tumores. (56)

5.3.1.2 DNA tumoral circulante (ctDNA)

O DNA tumoral circulante resulta da morte de células do tumor que libertam fragmentos de material genético para a corrente sanguínea do doente oncológico. Este DNA contém informação genética derivada do tumor, sendo de extrema relevância, após deteção e análise, para obtenção de características da neoplasia.

A quantidade de ctDNA presente no sangue é afetada por diversos fatores como localização, tamanho, presença de metástases e estadió do tumor. (53,56)

Este biomarcador pode ser útil na fase de diagnóstico de tumores do pulmão de várias perspetivas:

- a) Deteção precoce do tumor: o ctDNA pode ser detetado em estadios iniciais de cancro do pulmão, mesmo antes da manifestação de sintomas ou das lesões serem detetadas através de exames de imagem. Um estudo de Szpechcinski et al. (60) demonstrou que o nível de ctDNA em doentes com tumores de pulmão de não pequenas células era maior do que em pessoas saudáveis.
- b) Diferenciação de nódulos: se forem detetados nódulos pulmonares através de exames de imagem, a análise do ctDNA pode ajudar a distinguir entre nódulos benignos e malignos, sem necessidade de se recorrer a biópsias invasivas e desnecessárias. Num estudo de Liang et al. (61) usou-se a combinação de ctDNA e metilação do DNA para distinguir nódulos benignos de tumores do pulmão.
- c) Identificação de subtipos de tumores do pulmão: a análise do ctDNA pode ajudar na distinção entre lesões pulmonares benignas e malignas. (53)
- d) Identificação de Mutações Específicas: analisando o ctDNA através de testes genéticos é possível identificar mutações, por exemplo, no gene do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que terão um impacto decisivo acerca da terapêutica mais dirigida a ser instituída ao doente. (53,56,58)

O ctDNA pode ter diversas aplicações na gestão de um tumor do pulmão, tendo provado ser uma ferramenta promissora no diagnóstico, por complementar os meios

de diagnóstico tradicionais e fornecer informações adicionais sobre a presença do tumor e o seu perfil genético, contribuindo assim para uma abordagem mais precisa e personalizada, caso a caso. (62)

5.3.1.3 MicroRNA (miRNA)

MicroRNAs são uma classe de pequenos RNA não codificantes que regulam, pós-transcricionalmente, a expressão gênica influenciando a atividade de múltiplos genes em processos celulares, incluindo o crescimento, a diferenciação, a proliferação e a apoptose. Têm vindo a ser estudados como potenciais biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico do cancro do pulmão devido às propriedades distintas em tecidos normais comparativamente com tumores. Representam biomarcadores ideais pois a sua alta estabilidade permite que sejam avaliados em fluidos biológicos.

O facto de exibirem perfis de expressão diferentes em indivíduos com cancro do pulmão em comparação com indivíduos saudáveis permite a criação de perfis de expressão de microRNAs que serão específicos para o cancro do pulmão, podendo confirmar a existência da doença. (53,63)

Vários estudos têm sido levados a cabo com o objetivo de desenvolver a aplicação de miRNAs para o diagnóstico de tumores do pulmão. Num destes estudos, descrito em Xing et al. (64), foi identificado um conjunto de microRNAs para ser usado numa amostra de expectoração para diagnosticar um carcinoma de células escamosas em estadio inicial. Foram identificados, durante o estudo, três miRNAs (miR-205, -210 e -708) que estavam supressos e três miRNAs (miR-126, -139, e -429) que estavam subexpressos em amostras de tumores. O miR-205 teve o melhor desempenho com uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 90%. A combinação dos três miRNAs supressos forneceu a melhor previsão, com uma sensibilidade de 73%. (65)

Embora promissores, estes biomarcadores continuam em avaliação e desenvolvimento para ser confirmada a sua eficácia e aplicabilidade clínica. No entanto, já se reconhece que a análise de miRNAs tem o potencial de melhorar o diagnóstico precoce e também a monitorização do tratamento personalizado dirigido aos tumores do pulmão. (66)

5.3.1.4 Exossomas circulantes

Exossomas são pequenas vesículas libertadas pelas células, incluindo células tumorais, que contêm proteínas, lípidos e ácidos nucleicos, nomeadamente miRNAs. Podem ser detetadas no sangue ou em outros fluidos biológicos, oferecendo um acesso não invasivo de obter informações sobre um tumor. O seu conteúdo varia dependendo da sua célula de origem e a sua análise pode contribuir para a identificação de novos biomarcadores de cancro do pulmão. Para além de proteínas e miRNAs, alterações de DNA como mutações genéticas tumorais podem também ser detetadas nos exossomas.

Têm demonstrado diversas possíveis aplicabilidades: a análise ao seu conteúdo pode ajudar a identificar biomarcadores que indiquem um processo cancerígeno, detetando precocemente um tumor; a informação que contêm pode elucidar sobre as células de origem, permitindo a classificação do tumor em subtipos específicos; a sua análise ao longo do tempo permite monitorizar a evolução tumoral e ajustar a terapêutica; podem ser libertados por células tumorais metastáticas permitindo a deteção de metástases em estadios iniciais e preconizar de imediato um esquema terapêutico.

No entanto, os exossomas são vesículas heterogêneas, tanto em termos de tamanho como de tipos, e os resultados da sua análise podem variar de acordo com o método de isolamento usado, constituindo uma limitação à sua utilização. (56,57)

5.3.1.5 DNA metilado

A metilação do DNA é uma modificação epigenética na qual grupos metil são adicionados às sequências de DNA, afetando a expressão génica, sem alterar a sequência nucleotídica. A hipermetilação nas regiões promotoras suprime, muitas vezes, a transcrição do gene, enquanto a hipometilação está por trás da ativação ou superexpressão do gene, causando instabilidade genética. A metilação do DNA é modulada por DNA metiltransferases (DNMTs) e proteínas de ligação ao metil-DNA (MBPs), principalmente.

Alterações no padrão de metilação do DNA podem auxiliar na deteção precoce do cancro do pulmão visto que é comum acontecerem em estadios iniciais do tumor, mesmo antes de se revelarem outros sinais e sintomas, ou da massa tumoral ser detetada por exames radiológicos. A análise das alterações do padrão de metilação do DNA pode ainda ser útil a diferenciar subtipos de carcinomas pois cada subtipo tem um padrão de metilação distinto. (53,67,68)

5.3.1.6 Compostos orgânicos voláteis

A análise do ar exalado tem ganho destaque como método inovador e não invasivo, para complementar outros meios de diagnóstico, através da medição de alterações químicas no perfil de compostos químicos presentes no ar exalado dos doentes. Estas alterações foram correlacionadas com a fisiopatologia do cancro do pulmão, uma vez que a fonte dos compostos voláteis depende, essencialmente, de processos metabólicos endógenos que se encontram alterados neste tipo de patologia. (53,63,69)

Atualmente, vários compostos voláteis têm sido identificados como possíveis biomarcadores de tumores do pulmão no ar exalado, nomeadamente: cetonas como a acetona, compostos aromáticos como o benzeno, álcoois como o propanol, compostos nitrogenados e de enxofre, entre outros. A deteção de acetona é comum, pois é um subproduto da descarboxilação da acetil-CoA catalisada pela acetil-CoA carboxilase que, por sua vez, está envolvida na síntese de ácidos gordos mediada por um gene que é regulado positivamente nas células tumorais do pulmão. (70) Já o propanol é formado endogenamente na presença de etanol, sendo um subproduto da glicólise e que é frequentemente relatado no ar exalado de doentes com cancro do pulmão. O aumento da atividade glicolítica é consistente com processos tumorais e explica esta correlação. (69,71)

Apesar de todos os estudos já existentes, é imperativo continuar a construir conhecimento sobre alterações metabólicas em tumores do pulmão para descobrir a origem bioquímica dos compostos voláteis exalados a fim de consolidá-los como marcadores críticos para o diagnóstico do cancro do pulmão. (69)

5.3.1.7 Anticorpos

Desenvolvem-se anticorpos específicos em resposta a antígenos tumorais nos doentes com cancro do pulmão, geralmente ainda na fase pré-clínica, isto é, antes do aparecimento dos sintomas ou da deteção do tumor por métodos de imagem. Frequentemente, estão ausentes ou em concentrações baixas nos indivíduos saudáveis. (63)

Alguns exemplos de anticorpos que têm vindo a ser estudados como biomarcadores do cancro do pulmão são:

- Anticorpos contra antígenos das células tumorais: são direcionados a antígenos específicos presentes nas células cancerígenas como o antígeno

EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico) e o MUC1 (mucina tipo 1). A sua deteção fornece informação sobre a presença e a atividade do tumor;

- Anticorpos contra proteínas plasmáticas: são dirigidos a proteínas expressas e libertadas pelas células tumorais na corrente sanguínea, como a proteína p53, que é uma proteína supressora de tumores frequentemente mutada no cancro do pulmão;
- Anticorpos contra marcadores imunológicos: o sistema imunitário do doente pode produzir anticorpos contra proteínas expressas por células do próprio sistema imunitário, como células T ou *natural killer*, indicando uma resposta imunológica contra uma massa tumoral;
- Anticorpos associados a proteínas mutadas ou modificadas: certos anticorpos específicos podem ter como alvo proteínas mutadas por células cancerígenas. O anticorpo anti-ROS1 é utilizado em casos de cancro do pulmão que apresentem a fusão do gene ROS1. (63,72)

Os meios de diagnóstico do cancro do pulmão estão em constante evolução, principalmente com a descoberta de novas tecnologias, mais precisas e sensíveis. Atualmente, os meios de diagnóstico mais promissores são, sem dúvida, os biomarcadores, mas ainda há muito espaço para crescer e desenvolver. (53)

6 Tratamento

Após ser detetado um tumor através dos mais adequados meios de diagnóstico, o passo seguinte será avaliar em que estadiamento se encontra, de modo a considerar tanto as melhores e mais eficazes alternativas terapêuticas, como ditar o prognóstico, visto que variam consoante o tipo de tumor, a localização, a presença ou não de metástases e o estado de saúde do doente. (35,36)

6.1 Estadiamento

A avaliação do estadiamento em que se encontra o tumor é denominada estadiamento e varia consoante se trate de um CPNPC ou de um CPPC. (6)

6.1.1 Estadiamento do CPNPC

Para o cancro de pulmão de não pequenas células, o estadiamento é realizado com base na escala TNM (tumor – gânglios linfáticos – metástases) desenvolvida pela IARC (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro) que faz parte da OMS. (44)

Esta escala é baseada em três parâmetros:

- **Tumor (T)** – indica o tamanho e a extensão do tumor primário. O T é seguido de um número entre 1 e 4, consoante o tamanho crescente do tumor:
 - T1 < 3 cm
 - T2a entre 3 e 5 cm
 - T2b entre 5 e 7 cm
 - T3 > 7 cm (invasão da parede torácica, diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio ou um tumor localizado no brônquio principal)
 - T4 (invasão do mediastino: coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpos vertebrais)
- **Gânglios linfáticos (N)** – indica se há envolvimento ganglionar. O N é seguido de um número entre 0 e 3, variando consoante os gânglios linfáticos afetados:
 - N0: Ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais
 - N1: Metástases nos gânglios peribrônquicos e/ou hilares homolaterais

- N2: Metástases nos gânglios subcarinais e mediastínicos homolaterais
- N3: Metástases nos gânglios hilares ou mediastínicos contralaterais ou nos supraclaviculares homo ou contralaterais.

- **Metástases (M)** – indica se o tumor primário metastizou para outros locais:
 - M0: Sem metástases à distância
 - M1: Com metástases à distância (especificando os locais)

A classificação final baseada na escala TNM indica o estadiamento do tumor e este pode variar entre o estadiamento I, que é o estadiamento inicial, e o estadiamento IV, que é o mais avançado de todos. Por isso mesmo, quanto mais próximo estiver do estadiamento IV, pior será o prognóstico. (6,35,44,51,73)

6.1.2 Estadiamento do CPPC

O sistema de estadiamento do cancro de pulmão de pequenas células é mais simples, dividindo-se em dois estadiamentos: limitado ou extensivo.

- **CPPC limitado:** o tumor é limitado ao pulmão e à cavidade torácica do mesmo lado do tórax, bem como aos gânglios linfáticos adjacentes, preconizando que esta área cabe dentro de um campo de radiação.
- **CPPC extensivo:** este é o estadiamento da maior parte dos casos de CPPC aquando do diagnóstico, e estão quase sempre presentes metástases à distância, como por exemplo na medula óssea, fígado, cérebro e no outro pulmão. (44,73,74)

Para o CPPC também é utilizada a escala TNM. (44)

6.2 Avaliação do estado de saúde geral

De modo a auxiliar a avaliação do estado de saúde do doente, que é tão importante, juntamente com outros fatores, para a tomada de decisão acerca da terapêutica mais adequada e do seguimento da resposta do doente a essa mesma terapêutica, foi criada a escala ECOG.

6.2.1 Escala ECOG

Esta escala, desenvolvida pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), é amplamente utilizada para avaliar o estado funcional do doente oncológico e a sua capacidade de realizar atividades diárias para se determinar a capacidade de o doente tolerar terapias em doenças graves. (75)

Tabela 1 – Graus da escala ECOG

Grau	Estado de desempenho ECOG
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o doente está acordado.
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados. Confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o doente está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos. Totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

Ao determinar o estado funcional do doente, é possível avaliar o impacto do tumor e do respetivo tratamento no seu dia-a-dia. Isto é importante para escolher o tratamento e definir a sua intensidade, considerando a sua capacidade de tolerar e responder ao mesmo. (76)

6.3 Terapêutica dos tumores do pulmão

No tratamento de doenças oncológicas, é crucial haver uma equipa multidisciplinar que acompanhe o doente em diversas valências para criar o plano de tratamento mais indicado possível. Nesta equipa colaboram diferentes profissionais de saúde como médicos, enfermeiros, nutricionistas e, claro, farmacêuticos. (77)

Existem, atualmente, imensas opções terapêuticas dirigidas aos tumores do pulmão que variam, logicamente, com o tipo de tumor e o estadio em que se encontra, com a saúde geral do doente e, também, com as preferências individuais dos doentes. Este último ponto é fulcral, sendo de extrema importância a escolha do plano terapêutico ser discutida, avaliada e decidida conjuntamente entre a equipa multidisciplinar de profissionais de saúde e o doente, de modo a potenciar os resultados terapêuticos, e diminuir, por exemplo, os efeitos adversos. (78)

6.3.1 Terapêuticas tradicionais

As terapêuticas mais comuns incluem a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Podem ser usadas em separado ou em conjunto e com ordens temporais diferentes perante o tipo e o estadio do tumor. O tratamento dos sintomas e efeitos secundários é também uma parte muito importante do tratamento dos tumores do pulmão. (35)

6.3.1.1 Cirurgia

A cirurgia é o principal tratamento curativo para o cancro do pulmão localizado, isto é, para carcinomas de não pequenas células entre o estadio I e IIIA. (35,44)

Para que esta opção seja viável, o tumor deve ser completamente ressecável e o doente deve ser capaz de tolerar a intervenção cirúrgica. Para determinar se o tumor é ressecável recorre-se ao estadiamento através de estudos de imagem e biópsia. (79)

O objetivo da cirurgia é remover completamente o tumor e os gânglios linfáticos próximos. O tumor deve ser removido com uma borda circundante ou margem de tecido pulmonar saudável. Uma “margem negativa” significa que, quando o patologista examina o pulmão ou um pedaço do pulmão que foi removido pelo cirurgião, nenhuma célula tumoral é encontrada no tecido saudável ao redor do tumor. (80)

Existem diferentes tipos de cirurgias para o tratamento do cancro de pulmão de não pequenas células consoante a localização e o tamanho do tumor:

6.3.1.1.1 Lobectomia

A lobectomia refere-se à remoção de um lobo inteiro do pulmão. Atualmente, é considerado o tipo de cirurgia mais eficaz, mesmo quando o tumor pulmonar é muito pequeno.

Poderá originar algumas complicações torácicas como atelectasia, edema pulmonar, pneumonia e insuficiência respiratória, mas a prevalência destes sintomas tem vindo a diminuir à medida que os avanços tecnológicos na área da cirurgia são implementados.

A lobectomia robótica é uma abordagem cirúrgica cada vez mais utilizada para a ressecção pulmonar, tendo vindo a demonstrar segurança e eficácia oncológicas semelhantes à lobectomia por toracotomia ou cirurgia toracoscópica vídeoassistida. (81)

6.3.1.1.2 Segmentectomia (resseção segmentar ou em cunha)

Esta é outra maneira de remover o tumor quando um lobo inteiro do pulmão não pode ser removido. Na segmentectomia, é removida apenas a porção do pulmão onde a massa tumoral se desenvolveu.

Este tipo de cirurgia foi implementado para oferecer melhor preservação da função pulmonar do que a lobectomia.

Pode ser realizada usando técnicas minimamente invasivas, incluindo técnicas de cirurgia toracoscópica assistida por vídeo ou cirurgia toracoscópica assistida por robótica. (82)

6.3.1.1.3 Pneumectomia

Se o tumor estiver próximo ao centro do tórax, pode ter de ser removido todo o pulmão. Uma pneumectomia acarreta mais riscos do que uma lobectomia e é de extrema importância considerar a saúde cardiovascular e pulmonar antes de realizar esta cirurgia. (44)

Podem ser aconselhados tratamentos adicionais antes (terapia neoadjuvante) e depois da cirurgia (terapia adjuvante) para ajudar a diminuir o risco de recorrência.

A terapia neoadjuvante é utilizada antes da cirurgia. Habitualmente é usada com o intuito de ajudar a reduzir a dimensão do tumor e, assim, diminuir a extensão da cirurgia. Por outro lado, a terapia adjuvante é o tratamento administrado após a cirurgia. Destina-se a eliminar quaisquer células cancerígenas que ainda possam estar no organismo após a cirurgia. Deste modo, diminui-se o risco de recorrência, embora haja sempre esse risco. Exemplos de terapias adjuvantes englobam a radioterapia e a quimioterapia. (83)

6.3.1.2 Radioterapia

A terapia com radiação consiste na utilização de radiações ionizantes dirigidas às células cancerígenas, lesando o seu DNA e levando, como consequência, à sua morte. (84)

A radioterapia desempenha um papel fundamental na gestão dos tumores do pulmão, sendo utilizada, pelo menos, uma vez em mais de 50% dos doentes, quer como tratamento curativo, quer como cuidado paliativo. (85)

O objetivo da radioterapia é atingir o tumor com uma dose alta de radiação afetando o menos possível os tecidos saudáveis ao seu redor, de modo a minimizar os efeitos adversos. Não deve ser usada para tratar grandes áreas do corpo por afetar todas as células, quer malignas quer saudáveis. (44)

Os últimos avanços relacionados com esta terapêutica envolvem o uso de meios imagiológicos, como a tomografia computadorizada, para direcionar o feixe de radiação ao tumor apenas. A configuração através de métodos de imagem permite avaliar a posição do tumor, tanto antes quanto durante a sessão de radioterapia, medindo o movimento do tumor específico de cada doente, de modo a incidir a radiação de uma forma mais precisa. (86)

Geralmente, os efeitos adversos sentidos são fadiga e perda de apetite. Se a radioterapia estiver direcionada ao centro do tórax, os efeitos secundários podem incluir dor de garganta e dificuldade de deglutição. Os doentes expostos a radioterapia podem ainda desenvolver irritações na pele, semelhantes a queimaduras solares, no local da incidência do feixe de radiação. É de notar que, na maioria das vezes, os efeitos adversos cessam após o término das sessões de radioterapia. (87)

Estão disponíveis vários tipos de radioterapia como:

- **Radioterapia guiada por imagem:** antes da sessão propriamente dita, são recolhidas imagens 2D ou 3D, de modo a verificar o volume tumoral a ser tratado e, também, o correto posicionamento do doente.
- **Radioterapia de Intensidade Modulada:** primeiramente, estabelecem-se limites de dose para os órgãos adjacentes ao tumor de maneira que a dose prescrita para o tumor se module ao seu volume. Assim, é possível administrar uma dose maior no tumor e diminuir a dose recebida pelos tecidos saudáveis.
- **Radioterapia estereotáxica:** também designada como radiação corporal ablativa estereotáxica (SABR), utiliza uma dose mais elevada de radiação por sessão, permitindo reduzir o número de sessões e a sua duração, dirigida a tumores pequenos de uma forma muito precisa. (86,88)

As tecnologias de radioterapia têm avançado bastante nas últimas décadas, resultando em toxicidade reduzida, maior sobrevivência e maior elegibilidade para este tipo de tratamento. Uma tecnologia promissora já em estudos passa pela visualização dos tumores durante a sessão de radioterapia, permitindo a adaptação em tempo real do tratamento, tendo em conta alterações no tumor e nos tecidos normais adjacentes.

Outra área em desenvolvimento atualmente é a combinação de radioterapia com a imunoterapia. Visto que a radioterapia afeta o sistema imunitário em vários sentidos (altera o microambiente do tumor, liberta substâncias pró-inflamatórias como citocinas, induz a infiltração de leucócitos e aumenta a suscetibilidade das células tumorais à morte celular imunogénica) vai funcionar como um imunomodulador, potencializando, mais tarde, o efeito da imunoterapia. Existem vários estudos a decorrer em busca de entender melhor esta interação benéfica e potencialmente sinérgica entre a radioterapia e a imunoterapia para o tratamento de estadios iniciais de CPNPC. (86)

6.3.1.3 Quimioterapia

A quimioterapia consiste num tratamento sistémico recorrendo a agentes citotóxicos que atuam no ciclo celular das células cancerígenas com o intuito de matá-las, interrompendo o seu crescimento. Em estadios iniciais é usada para reduzir as dimensões do tumor antes da cirurgia, tornando mais fácil a sua remoção (quimioterapia neoadjuvante). Por outro lado, é utilizada após a cirurgia para diminuir o risco de recidiva do tumor, eliminando quaisquer células cancerígenas que possam

ter ficado no organismo (quimioterapia adjuvante). Em casos de tumores em estadios avançados, a quimioterapia tem utilidade para impedir que o tumor se espalhe para outros locais e, assim, prolongar o tempo de sobrevivência destes doentes (quimioterapia paliativa). (35,89)

Os agentes antineoplásicos podem ser classificados tendo em conta o seu mecanismo de ação, podendo atuar ao nível da síntese de purinas, pirimidinas, ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos e proteínas, interferindo com todo o ciclo de replicação das células, de forma a afetar o crescimento e desenvolvimento das células tumorais. Consoante isto, são divididos em: agentes alquilantes, antimetabolitos, inibidores das topoisomerasas, inibidores dos microtúbulos, antibióticos antitumorais, entre outros. (90)

A quimioterapia adjuvante à base de platinas, pertencentes aos grupo dos agentes alquilantes, é considerada padrão no que toca ao tratamento de CPNPC em estadio II e III e é também aplicada a doentes em estadio IB com tumores ≥ 4 cm.

A quimioterapia dirigida ao CPNPC é frequentemente baseada na dupla de uma platina, normalmente a cisplatina, e de outro agente citotóxico como vinorelbina, paclitaxel, docetaxel ou pemetrexedo. Em doentes que não possam receber cisplatina, esta pode ser substituída por carboplatina, por exemplo. (91,92)

O número de ciclos de quimioterapia é variável de doente para doente e as doses dos fármacos antineoplásicos utilizadas são calculadas consoante a superfície corporal do doente e ajustadas ao longo do tempo tendo em conta o seu estado de saúde geral.

Como os fármacos citotóxicos não são seletivos para as células tumorais e afetam também as células saudáveis, podem ser responsáveis por diversos efeitos secundários. A toxicidade destes fármacos varia de acordo com o próprio fármaco, com a via de administração, com a dose, com a frequência de administração e com fatores intrínsecos ao doente. (93) Alguns dos efeitos tóxicos da medicação antineoplásica mais comuns são a toxicidade hematológica que inclui neutropenia, trombocitopenia e anemia, a toxicidade gastrointestinal como náuseas, vômitos, diarreia, obstipação e mucosite oral, e outros como fadiga, perda de peso e alopecia. (94)

Todos estes efeitos adversos têm um forte impacto para os doentes, tanto a nível físico como psicológico, comprometendo a sua qualidade de vida. Assim, tem-se vindo a incidir na descoberta de alternativas terapêuticas, com o objetivo de serem mais seletivas para as células cancerígenas e que, por consequência, tenham um perfil de segurança maior, causando menos efeitos secundários. (91)

6.3.2 Novas terapêuticas

Avanços importantes no tratamento do cancro do pulmão têm sido alcançados ao longo das últimas duas décadas através do aumento da compreensão da fisiopatologia dos tumores do pulmão, bem como dos seus mecanismos de progressão, essencialmente com a introdução de terapêuticas dirigidas e da imunoterapia (fig. 5). (5,95)

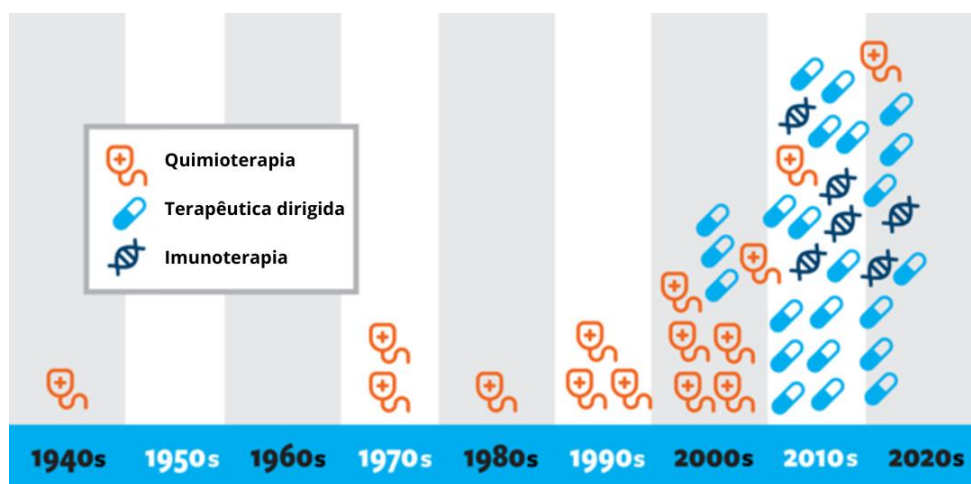


Figura 5 – Avanços no tratamento do cancro do pulmão por tipos de terapêuticas Adaptado de (95)

Como resultado destes avanços baseados na compreensão de biomarcadores, imunologia tumoral, mutações, recetores de células T e terapêuticas imunológicas adotivas, a sobrevivência global observada atualmente com o uso de terapêuticas biológicas direcionadas e imunoterapia é notavelmente mais longa em comparação com o uso de quimioterapia convencional. (96)

Posto isto, não é surpresa que as últimas aprovações de terapêuticas para o cancro do pulmão, resumidas por ordem cronológica na figura abaixo (fig. 6), sejam maioritariamente no campo das terapêuticas dirigidas e da imunoterapia. (97)

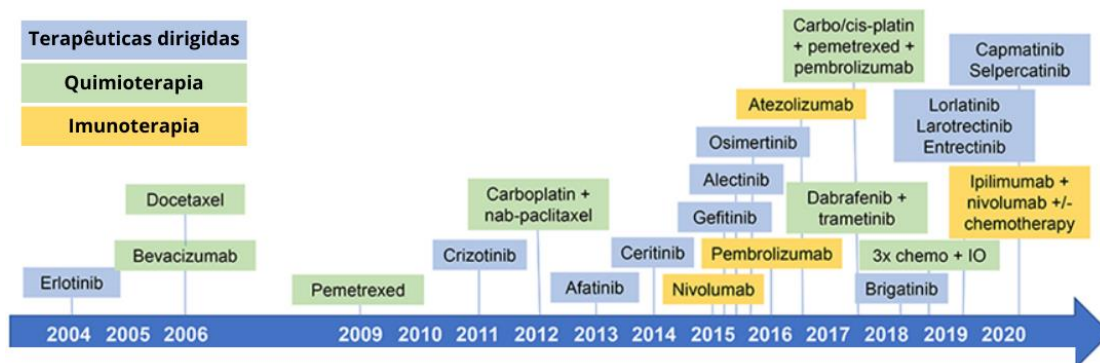


Figura 6 – Medicamentos aprovados para o tratamento de cancro do pulmão de não pequenas células metastático e não metastático Adaptado de (97)

6.3.2.1 Terapêuticas dirigidas

O conceito de medicina personalizada tem-se sobreposto à quimioterapia convencional dada aos doentes com cancro do pulmão. A terapêutica dirigida é administrada consoante determinadas características do doente e mutações do próprio tumor. São utilizados fármacos que detetam e destroem seletivamente as células cancerígenas, preservando as células saudáveis e gerando menos efeitos adversos.

A caracterização molecular dos tumores do pulmão tem auxiliado na compreensão das vias moleculares afetadas em cada um deles. Essas alterações genéticas representam potenciais alvos terapêuticos para o tratamento do cancro do pulmão. (98)

As terapêuticas dirigidas podem ser divididas em pequenas moléculas ou anticorpos monoclonais. A distinção entre as duas classes assenta no tamanho da molécula, sendo que as pequenas moléculas são capazes de penetrar no interior da célula para exercer o seu efeito terapêutico, enquanto os anticorpos monoclonais têm dimensões maiores e atuam ligando-se a recetores presentes na membrana celular da célula tumoral, com vista a ativar o sistema imunitário do doente para auxiliar no combate às células tumorais. (99)

Algumas vias alvo para o tratamento de cancro do pulmão incluem o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a cinase de linfoma anaplásico ou recetor de tirosina cinase (ALK), o proto-oncogene B-Raf (BRAF), o oncogene homólogo do vírus Kirsten do sarcoma de rato (KRAS) e o proto-oncogene ROS1. (100)

6.3.2.1.1 Inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

Cerca de 10% a 15% dos tumores do pulmão são EGFR-positivos. Este subtipo é mais comum em mulheres do que em homens, está menos associado ao tabagismo, mas ocorre numa idade mais jovem do que os tumores esporádicos. (101)

O recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), também conhecido como HER1, é uma proteína relacionada com os processos de crescimento e multiplicação celular, localizada à superfície das células. No CPNPC, o tecido celular apresenta uma expressão bastante aumentada desta proteína, levando a um crescimento descontrolado do tumor. Os inibidores da tirosina cinase (TKIs) do EGFR vão bloquear o recetor do fator de crescimento epidérmico, impedindo o crescimento das células tumorais. (102) Estes inibidores parecem ser mais eficazes em doentes com tumores altamente dependentes das vias de sinalização do EGFR e representam hoje o “*Standart of Care*” em casos de CPNPC avançado, localizado ou metastizado, com mutações ativadoras do EGFR. (103) As mutações ativadoras clássicas do EGFR são deleções do exão 19 e mutações pontuais L858R e compreendem a grande maioria destas mutações, estando bem definidas como fortes preditores de uma boa resposta clínica aos inibidores do EGFR. (104)

Os medicamentos inibidores do EGFR atualmente autorizados em Portugal são administrados por via oral e incluem o Afatinib (Giotrif®), o Erlotinib (Tarceva®), o Gefitinib (Iressa®), o Dacomitinib (Vizimpro®) e o Osimertinib (Tagrisso®).

Em particular, o Osimertinib demonstrou melhorar drasticamente a sobrevida dos doentes em comparação ao placebo como terapia adjuvante para o CPNPC ressecado com mutação EGFR+ em estadio IB-IIIa. (105)

6.3.2.1.2 Inibidores do recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

A formação de novos vasos sanguíneos, denominada angiogénese, é essencial para processos fisiológicos e patológicos. Sob condições patológicas, o VEGF é secretado pelas células tumorais, atuando como estimulador da angiogénese. Visto que este processo é crítico para o crescimento e disseminação das células cancerígenas, pois aumenta o aporte de oxigénio e nutrientes a estas células, a inibição do VEGF constitui uma possibilidade terapêutica para travar o desenvolvimento tumoral.

Foram desenvolvidos fármacos antiangiogénese que inibem o fator de crescimento do endotélio vascular como os anticorpos monoclonais Bevacizumab e Ramucirumab (Cyramza®). (106)

O Bevacizumab está indicado como tratamento de primeira linha de CPNPC não escamoso em associação com quimioterapia baseada em platina até ao máximo de 6 ciclos de tratamento seguidos de Bevacizumab em monoterapia até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável. A administração é realizada uma vez a cada 3 semanas por perfusão intravenosa. (107) Num estudo randomizado de fase II, um tratamento de CPNPC com Carboplatina e Paclitaxel mais Bevacizumab demonstrou uma taxa de resposta mais alta (de 18,8% para 31,5%), maior tempo de progressão (de 4,2 meses para 7,4) e aumento da sobrevivência em comparação com quimioterapia isolada (de 14,9 meses para 17,7). (108)

6.3.2.1.3 Inibidores do recetor de tirosina cinase (ALK)

Rearranjos no gene do recetor da tirosina cinase (ALK) resultam na expressão e ativação desse gene no citoplasma das células cancerígenas, que regula algumas vias de sinalização responsáveis pelo controlo da proliferação e sobrevivência celular. É expectável que alterações neste recetor possam interferir com o normal funcionamento dessas vias de sinalização e estar na génese de processos tumorais. Estes rearranjos ocorrem em cerca de 5% dos doentes com CPNPC, predominando em não fumadores com menos de 50 anos ou ex-fumadores com adenocarcinoma. (103,109)

O primeiro fármaco desta categoria a ser aprovado pela FDA foi o Crizotinib (Xalkori®) que demonstrou ser efetivo contra CPNPC ALK+, apresentando benefícios evidentes como boas respostas e baixa toxicidade logo em ensaios de fase I e II, obtendo aprovação acelerada por este mesmo motivo. No entanto, surgiram padrões de resistência a este fármaco que impulsionaram o desenvolvimento de novas gerações de inibidores ALK onde se incluem os fármacos orais Ceritinib (Zykadia®), Alectinib (Alecensa®), Brigatinib (Alunbrig®) e, os mais recentemente aprovados, Entrectinib (Rozlytrek®), Larotrectinib (Vitrakvi®) e Lorlatinib (Lorviqua®). (110)

6.3.2.1.4 Inibidores do proto-oncogene B-Raf (BRAF)

O gene BRAF codifica uma proteína cinase serina/treonina que desempenha um papel importante na via de sinalização celular chamada RAS/MAPK, que se encontra

esquemática na figura 7. Mutações neste gene resultam na ativação da proteína B-Raf, levando a uma hiperativação da via RAS/MAPK contribuindo para a oncogênese por ativação de genes promotores de proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. (111,112)

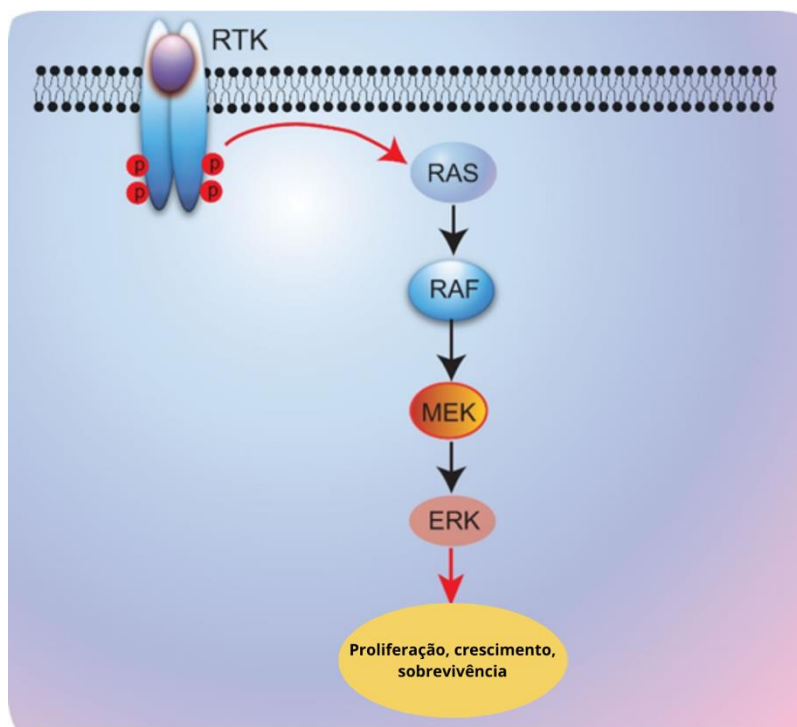


Figura 7 - Via de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK Adaptado de (112)

Mutações no gene BRAF estão presentes em cerca de 1 a 2% dos casos de cancro do pulmão. (113)

Atualmente, as *guidelines* recomendam Dabrafenib (Tafinlar®) mais Trametinib (Mekinist®) como terapêutica padrão direcionada ao CPNPC avançado com a mutação BRAF V600. Estão ainda aprovados outros inibidores BRAF como o Vemurafenib (Zelboraf®) e o Encorafenib (Braftovi®). (112)

6.3.2.1.5 Inibidores do oncogene homólogo do vírus Kirsten do sarcoma de rato (KRAS)

Mutações pontuais no gene KRAS representam uma desregulação que leva a processos oncogénicos que promovem a sobrevivência, invasão e migração das células cancerígenas. São mais comuns em adenocarcinomas (20 a 40%) e menos

comuns em CPNPC escamosos. Parecem também ser cerca de 20% mais prevalentes em indivíduos fumadores. (114)

Têm sido feitos esforços para desenvolver inibidores, tanto diretamente para a proteína KRAS, como indiretamente para modificações pós-translacionais, localizações na membrana, interações proteína-proteína e vias de sinalização. (114)

Em 2022, a EMA aprovou o inibidor do KRAS Sotorasib (Lumykras®) como tratamento de segunda linha para CPNPC após imunoterapia em monoterapia ou em combinação com quimioterapia. Esteve em decurso a aprovação de outro inibidor do KRAS, o Adagrasib (Krazati®), mas foi recusada pela EMA em julho de 2023. (7,115)

6.3.2.1.6 Inibidores do proto-oncogene ROS1

Aproximadamente 1 a 2% dos doentes com CPNPC apresentam tumores contendo translocações no gene ROS1. (116)

O ROS1 é um proto-oncogene que codifica um recetor de tirosina cinase. Genes de fusão ROS1 foram identificados em vários tipos de tumores, incluindo do pulmão. Este oncogene promove a proliferação celular, a ativação e a progressão do ciclo celular, ativando vias de sinalização a jusante, acelerando o desenvolvimento e a progressão do CPNPC. Estudos demonstraram que os inibidores de ROS1 são eficazes em doentes com CPNPC positivo para ROS1 e são usados como terapêutica de primeira linha. Inevitavelmente, ocorrem mutações de resistência ao inibidor do ROS1, levando à recorrência ou progressão dos tumores. (117)

Foi autorizado, em 2020, como inibidor do ROS1 o Entrectinib (Rozlytrek®) em cápsulas para o tratamento do CPNPC ROS1 positivo. (115)

O tratamento de cancro do pulmão com terapêuticas dirigidas está a evoluir muito rapidamente devido ao ritmo dos avanços científicos e são várias as que se encontram atualmente em ensaios clínicos.

6.3.2.2 Imunoterapia

Ao longo dos últimos anos, o tratamento do cancro do pulmão melhorou drasticamente com a aplicação da imunoterapia, especialmente após a descoberta dos inibidores do *checkpoint* imunitário (ICIs). (56)

A imunoterapia utiliza o sistema imunitário do doente para combater as células cancerígenas. O objetivo é auxiliar o sistema imunitário, fazendo com que os linfócitos reconheçam e destruam eficazmente as células tumorais. Este processo pode ser realizado de duas maneiras: estimulando as defesas naturais do sistema imunitário para que este seja mais eficaz a encontrar e a atacar as células cancerígenas ou produzindo em laboratório componentes do próprio sistema imunitário para serem usados a fim de melhorar o funcionamento do sistema imunitário no combate ao tumor.

Normalmente, o sistema imunitário, composto por um conjunto de órgãos, células especializadas e substâncias, defende o hospedeiro de todas as substâncias que não reconheça de modo a evitar ou combater possíveis agentes infecciosos. No entanto, o sistema imunitário tem mais dificuldade em atacar as células tumorais pois estas têm origem em células normais e saudáveis que se alteram e crescem de forma descontrolada. Como derivam de células normais, nem sempre o sistema imunitário as reconhece como estranhas. Por vezes, mesmo reconhecendo as células cancerígenas como estranhas, não é suficiente para as destruir. Para além disto, as próprias células tumorais conseguem libertar substâncias que impedem que sejam encontradas e atacadas pelo sistema imunitário.

De forma a superar estas limitações, foram encontradas soluções para ajudar o sistema imunitário a reconhecer as células tumorais e a fortalecer a sua resposta de modo a destruí-las. Existem diversos tipos de terapêuticas imunológicas que vão desde inibidores do *checkpoint* imunitário, células CAR-T, vacinas, anticorpos monoclonais, vírus oncolíticos, entre outras. As terapêuticas mais relevantes no campo do cancro do pulmão são os inibidores do *checkpoint* imunitário, as células CAR-T e as vacinas. (118,119)

6.3.2.2.1 Inibidores do *checkpoint* imunitário (ICIs)

O papel principal do sistema imunitário é a distinção entre células normais e aquelas que deteta como estranhas (como por exemplo, as células cancerígenas). Assim, tem a capacidade de atacar as células estranhas, deixando as células normais intactas. Para isto, o sistema imunitário utiliza proteínas de "*checkpoint*" que agem como interruptores que podem ser ligados e desligados para dar início ou não a uma resposta imunitária. Essas proteínas, presentes à superfície dos linfócitos T e de algumas células tumorais, têm a missão de prevenir danos indesejados (como inflamação e processos autoimunes) causados pelas células T ou linfócitos T nos

tecidos circundantes, modulando a duração e a amplitude da resposta imunitária através da regulação positiva de receptores co-inibitórios que “desligam” as células T ativas. (118,119)

O que acontece é que, por vezes, as células tumorais encontram maneiras de usar as proteínas de “*checkpoint*” de modo a evitar serem reconhecidas e atacadas pelo sistema imunitário, por exemplo, exibindo à sua superfície moléculas que, ao se ligarem ao recetor correspondente nos linfócitos T, inativam-nos.

Deste modo, têm sido desenvolvidos anticorpos monoclonais cujos alvos são as proteínas de “*checkpoint*” chamados inibidores do *checkpoint* imunitário (ICIs), representados na figura 8. Apesar de os ICIs terem demonstrado bons resultados no tratamento do cancro do pulmão como o prolongamento da sobrevivência, nem todos os doentes beneficiam da imunoterapia, acabando por haver progressão da doença.

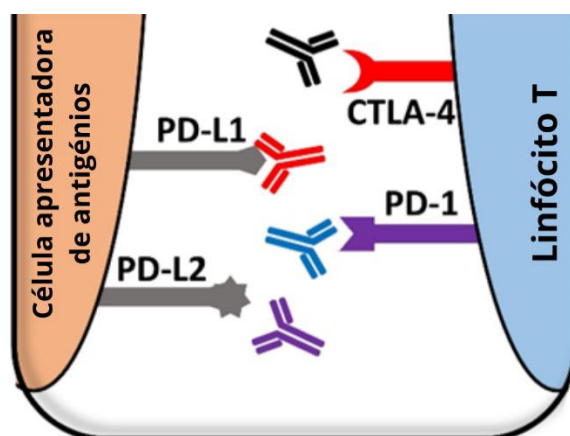


Figura 8 – Mecanismo de bloqueio dos *checkpoint* imunitários
Adaptado de (119)

Embora se acredite que a imunoterapia ofereça menos efeitos adversos do que a quimioterapia e as terapêuticas dirigidas, podem acontecer efeitos secundários imunomediados como reação à perfusão, hipotireoidismo, diminuição do apetite, e inclusive alguns possivelmente letais como miocardite e pneumonia. Assim, é necessário selecionar com atenção os doentes que apresentem menor risco de toxicidade à imunoterapia, por exemplo, através de biomarcadores preditivos de resposta aos ICIs, de modo a orientar a decisão acerca da seleção de doentes que vão beneficiar desta terapêutica. (56,120,121)

Atualmente, são utilizados em terapêuticas de primeira linha em CPNPC metastático, em terapêutica de consolidação após quimiorradiação em tumores irrissecáveis

localmente avançados e em terapêutica adjuvante em conjunto com quimioterapia após resseção cirúrgica. (122)

Os efeitos adversos mais comuns a esta classe terapêutica incluem diarreia, fadiga, erupções cutâneas, entre outros. No entanto, podem surgir efeitos adversos mais graves como reações autoimunes, chegando a ser fatais. Estes efeitos secundários mais graves parecem ocorrer com mais frequência com inibidores do CTLA-4 do que com os inibidores de PD-1 e PDL-1. (118)

Os anticorpos monoclonais direcionados aos recetores inibitórios vão então bloquear a sua capacidade de ligação ao respetivo ligando, favorecendo o sinal co-estimulatório, prolongando assim a ativação das células T e a resposta imunitária antitumoral. (119)

Os inibidores do *checkpoint* imunitário mais estudados e aplicados no âmbito do cancro do pulmão são o anti-CTLA-4, o anti-PDL-1 e o anti-PD-1, embora outros também possam vir a ser efetivos. (120)

6.3.2.2.1.1 Inibidores do antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4)

O antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) é um regulador negativo da fase de iniciação da ativação das células T e também um alvo validado para a terapêutica antitumoral. (123) O CTLA-4, ou CD152, é uma glicoproteína transmembranar da superfamília das imunoglobulinas, exercendo uma função preventiva da resposta autoimune lesiva dos tecidos através de mecanismos intrínsecos e extrínsecos. (124)

Em circunstâncias normais, o CTLA-4 limita a resposta inflamatória e mantém a tolerância aos autoantígenos, prevenindo a autoimunidade. No entanto, o CTLA-4 pode desempenhar um papel prejudicial ao inibir a imunidade antitumoral. Assim sendo, se o CTLA-4 for bloqueado, o sinal inibitório é removido e a imunidade antitumoral é estimulada. (125)

Como consequência deste conhecimento, foram desenvolvidos o Ipilimumab (Yervoy®) e o Tremelimumab (Imjudo®), anticorpos que se ligam ao CTLA-4 e bloqueiam a sua interação com os seus ligandos (CD80/CD86). Estão aprovados para tratamento de primeira linha do CPNPC metastático em adultos cujos tumores não tenham a mutação EGFR nem a translocação ALK. São utilizados em conjunto com um inibidor PD-1 e, na maioria das vezes, com quimioterapia também. (123) A administração é realizada por perfusão intravenosa e, geralmente, a cada 3 ou 6 semanas. (121)

6.3.2.2.1.2 Inibidores do ligando de morte celular programada 1 (PDL-1) e da proteína de morte celular programada 1 (PD-1)

Os inibidores do *checkpoint* imunitário dirigidos ao eixo PD-1/PDL-1 mudaram o tratamento de primeira linha de CPNPC avançado. (126)

O recetor PD-1 consiste numa proteína transmembranar altamente expressa por células T ativas que inibe a ativação de células T nos tecidos periféricos aquando de uma resposta inflamatória. O PD-1 tem dois ligandos, o PDL-1 e o PDL-2, ambos expressos pelas células apresentadoras de antigénios. A ligação do PD-1 ao seu principal ligando, o PDL-1, tem como resultado a inibição das funções imunológicas dos linfócitos T, limitando a resposta inflamatória e prevenindo a autoimunidade, tal como acontece com o CTLA-4, e impedindo que as células tumorais sejam destruídas (figura 9-a). No entanto, a ligação PD-1/PDL-1 em células T ativadas infiltradas num tumor pode inibir a resposta imunitária antitumoral (figura 9-b). Assim, com vista a remover o sinal inibitório e a estimular a imunidade antitumoral, foram desenvolvidas terapêuticas anti-PD-1/PDL-1. (125,127)

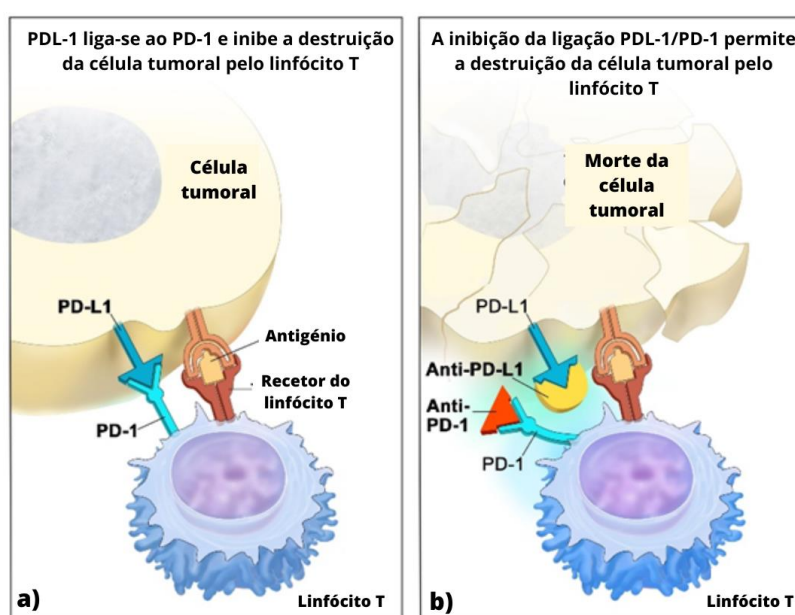


Figura 9 – Inibidores PD-1/PDL-1
Adaptado de (127)

Como inibidores do PDL-1, que têm como alvo o ligando PDL-1, e como objetivo diminuir as dimensões dos tumores do pulmão e retardar a sua evolução, estão aprovados o Atezolizumab (Tecentriq®), o Avelumab (Bavencio®) e o Durvalumab (Imfinzi®). (118,123)

Em 2018, com a aprovação do anticorpo anti-PDL-1 Durvalumab para CPNPC estadio III após quimiorradioterapia, o estudo da imunoterapia expandiu-se muito rapidamente. (97)

Como inibidores do PD-1 existem o Nivolumab (Opdivo®), o Pembrolizumab (Keytruda®) e o Cemiplimab (Libtayo®). Ao bloquearem o PD-1, a resposta imunitária contra as células tumorais aumenta. (118)

Antes de serem utilizados, é necessário realizar testes laboratoriais às células tumorais de modo a verificar se expressam uma certa quantidade da proteína PDL-1, pois essa quantidade está intimamente relacionada com a probabilidade destas terapêuticas funcionarem. (118)

Atualmente, o Pembrolizumab é considerado como terapêutica padrão, em monoterapia para doentes com expressão de PDL-1 $\geq 50\%$ ou em combinação com quimioterapia quando a expressão de PDL-1 é $< 50\%$. (128)

Segundo evidências de uma revisão elaborada em 2020, a utilização de ICIs em monoterapia para CPNPC e expressão de PDL-1 $\geq 50\%$ leva, provavelmente, a uma taxa de sobrevivência global mais alta, podendo levar a uma sobrevivência livre de progressão e taxa de sobrevivência global mais alta em comparação à quimioterapia baseada em platina. No que toca a efeitos adversos, levam a uma menor taxa destes efeitos e também a uma maior qualidade de vida. Já a utilização de ICIs em combinação em CPNPC com expressão de PDL-1 $\geq 50\%$ leva também, provavelmente, a uma taxa de sobrevivência global mais alta quando comparada com quimioterapia baseada em platina. Relativamente à sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta geral e qualidade de vida, não existem dados suficientes para chegar a conclusões. (128)

O tratamento atual de primeira linha de CPNPC metastático (estadio IV) segue as orientações presentes na figura 10, consoante a histologia escamosa ou não escamosa, a presença de mutações específicas e a expressão de PDL-1. (129)

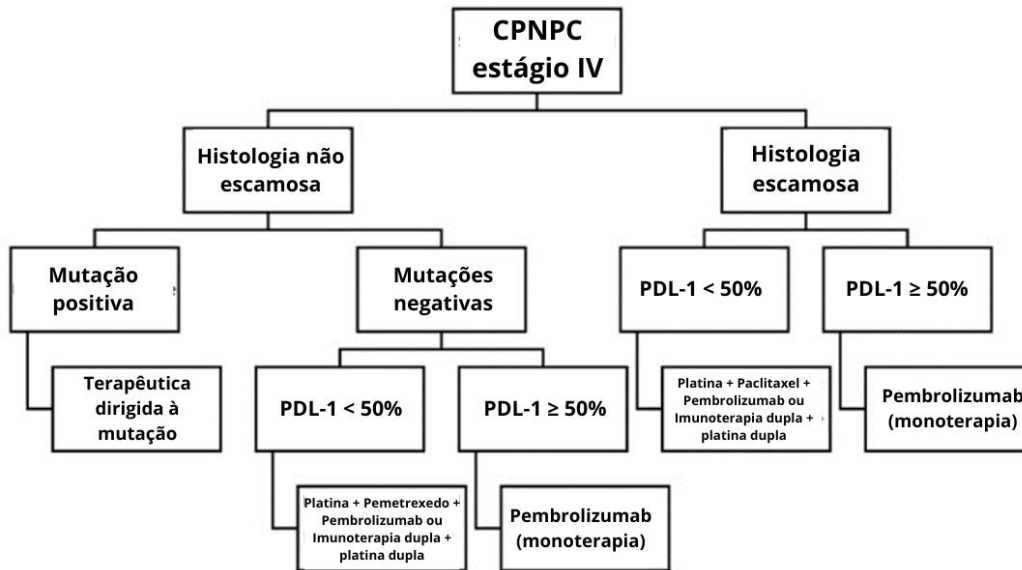


Figura 10 – Tratamento de primeira linha para cancro de pulmão de não pequenas células metastático Adaptado de (129)

Relativamente ao CPPC, resultados preliminares de alguns ensaios clínicos sobre ICIs, mostram que estes poderão ser considerados potenciais terapêuticas para melhorar os resultados nestes doentes. Continuam em curso alguns ensaios de fase III, como o CASPIAN, com o intuito de se concluírem alguns resultados promissores acerca da utilização de ICIs neste tipo de cancro do pulmão. A verdade é que a imunoterapia com ICIs pode mesmo vir a alterar o paradigma do tratamento do CPPC, restituindo esperança a estes doentes com opções de tratamento muito limitadas atualmente. (123,125)

6.3.2.2 Linfócitos T adotivos (células CAR-T)

A terapia adotiva celular com linfócitos T geneticamente modificados é uma das terapias avançadas mais promissoras para o tratamento do cancro. (130)

A terapia adotiva celular (ACT) recorre a células imunitárias reativas ao tumor de doentes que são posteriormente cultivadas e modificadas geneticamente para atingirem antígenos tumorais específicos. Após estes procedimentos são administradas novamente ao doente para destruírem as células tumorais (fig. 11). As células imunitárias mais comumente usadas para este tipo de terapêutica são as células T modificadas com recetor de antígeno quimérico (CAR-T). Já se encontram aprovadas em Portugal terapêuticas com células CAR-T dirigidas a cancros hematológicos. As células CAR-T vieram abrir portas para a sua aplicação em tumores sólidos como os do pulmão. (120)

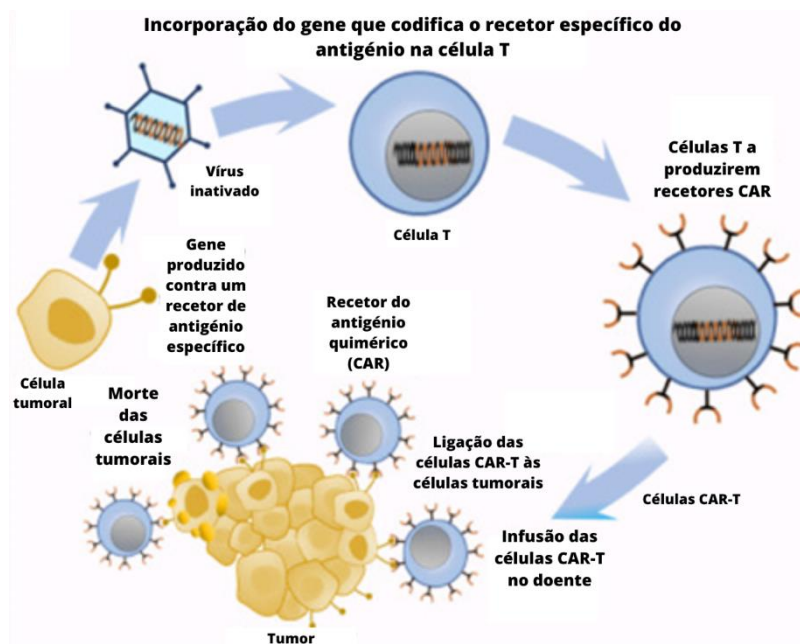


Figura 11 – Produção de células CAR-T Adaptado de (120)

Apesar de estarem distinguidas como bastante promissoras, as células CAR-T ainda têm algumas limitações. Direcioná-las a antígenios específicos de tumores do pulmão é complicado pela falta de antígenios adequados, pelo microambiente tumoral imunossupressor que dificulta a resposta imunitária, pela baixa capacidade de infiltração das células CAR-T no tecido tumoral, entre outras barreiras como a lise tumoral, a neurotoxicidade e a libertação de citocinas. (131)

Por enquanto, encontram-se vários ensaios clínicos de fase I e II a decorrer (fig. 12) na esperança de aferir a eficácia e segurança das terapêuticas baseadas em células CAR-T com diversos alvos em vista: recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), ligando de morte celular programada 1 (PDL-1), mucina 1 (MUC-1), antígeno carcinoembrionário (CEA), recetor transmembranar de tirosina cinase ROR1 e alguns mais. (130,131)

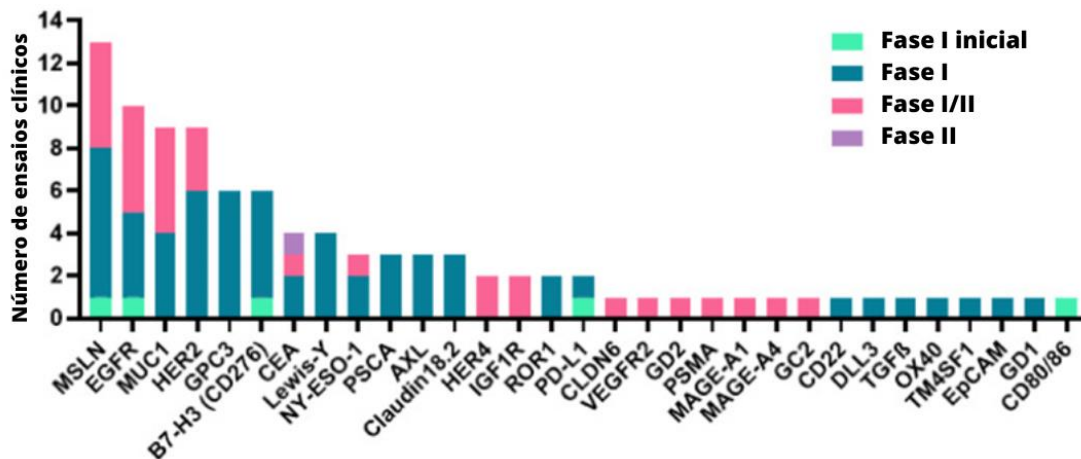


Figura 12 – Antígenos alvo de células CAR-T em ensaios clínicos para o tratamento do cancro do pulmão Adaptado de (130)

Os próximos passos nesta área serão aguardar pelos resultados dos ensaios clínicos a decorrer e continuar a investigar novos alvos terapêuticos para aumentar a eficácia, sobrevivência e segurança desta terapêutica em tumores sólidos.

6.3.2.2.3 Vacinas anticancerígenas

Apesar dos avanços no âmbito dos ICIs, nem todos os doentes são responsivos a esta terapêutica e, portanto, a adição de uma vacina pode aumentar ainda mais a proliferação das células T. (119)

A ideia destas vacinas não é prevenir o aparecimento do cancro, mas sim, curar um tumor já existente. A ação destas vacinas visa iniciar ou amplificar respostas imunes antitumorais adaptativas, introduzindo antígenos tumorais de forma a estimular o sistema imunitário do doente a gerar respostas específicas ao antígeno tumoral e respostas baseadas em células T de memória, evitando atingir as células não malignas. (120,132)

Várias vacinas direcionadas ao CPNPC têm sido testadas em ensaios clínicos de fase III ao longo dos últimos anos e, embora tenham demonstrado um perfil de toxicidade e tolerabilidade favoráveis, quase nenhuma apresentou vantagens em termos de sobrevivência. A vacinação contra tumores enfrenta múltiplos desafios como penetrabilidade limitada no tumor, alteração da resposta imunológica ao longo do tempo e resistências. Assim, um maior conhecimento dos mecanismos de evasão imunológica aliado à projeção de formulações eficazes e abordagens de imunoterapia

combinada pode ser importante para o desenvolvimento de novas vacinas contra o cancro do pulmão. (120)

As vacinas atualmente em investigação são classificadas em vacinas específicas de antigénio (vacinas de proteínas/péptidos, vacinas de DNA e vacinas baseadas em vetores) ou em vacinas de células inteiras (vacinas alogénicas e vacinas de células dendríticas). (120)

Algumas vacinas de proteínas estudadas para o CPNPC são:

- **Vacina do fator de crescimento epidérmico CIMAvax (CIMAvax-EGF):** esta induz respostas imunitárias especificamente contra o EGF, bloqueando a proliferação das células tumorais. Está aprovada para o tratamento de CPNPC em estadio IIIB e IV, que progrediram após quimioterapia, em países como Perú, Venezuela e Cuba. (133)
- **MAGE-A3:** tem como alvo o antigénio do cancro do testículo (CTA) que em alguns casos se torna regulado positivamente devido a mutações genéticas, num conjunto de tumores malignos. A expressão de CTA é evidente em quase 30-50% dos casos de CPNPC. Apesar de tudo, os resultados finais do ensaio clínico de fase III a que foi submetida, não demonstraram melhorias na sobrevivência livre de doença, comparativamente ao grupo controlo (placebo). (134)
- **NY-ESO-1:** mais uma vacina que apresenta como alvo o CTA. Alguns dos seus benefícios já demonstrados incluem a capacidade de indução de anticorpos específicos no soro juntamente com a ativação dos linfócitos T auxiliares e citotóxicos. Encontra-se, neste momento, em dois ensaios de fase I. (120,135)
- **Vacina lipossomal BLP25 (anti-MUC1):** o alvo desta vacina é a glicoproteína mucina 1 que estimula patologicamente a proliferação de células tumorais através da interação com o recetor de superfície celular. Mostrou ser imunogénica e bem tolerada, bem como candidata a fazer parte da terapêutica de manutenção para CPNPC estadio IIB-IV após quimioterapia em primeira linha, nalguns estudos. (136)

Tanto a avaliação das respostas imunitárias a potenciais antígenos tumorais como a caracterização genética das células tumorais constituem componentes chave para impulsionar o desenvolvimento de novas vacinas contra o cancro. Estão atualmente em curso alguns ensaios clínicos que combinam vacinas de neoantígenos (péptidos anormais que derivam de mutações associadas a tumores) e anticorpos anti PD-1 para o tratamento de cancro do pulmão, aguardando-se ansiosamente os resultados.

(137)

7 Conclusões

O prognóstico para casos de cancro do pulmão tem sido maioritariamente desfavorável. No entanto, nos últimos anos foram registados avanços importantes no que toca ao diagnóstico e tratamento deste tipo de cancro, que se traduziram nas primeiras melhorias significativas observadas na sobrevivência destes doentes.

O diagnóstico usual de tumores do pulmão passa pelo uso de diferentes tipos de imagiologia complementados com avaliação histopatológica através de biópsias, mas estas técnicas não são suficientes para detetar precocemente as células cancerígenas nem são as ideais para seguir a evolução dos tumores por serem, sobretudo, técnicas invasivas. Assim sendo, surgiu a necessidade de desenvolver e aplicar técnicas mais seguras, simples, precisas e rápidas. Vários estudos foram levados a cabo no âmbito do desenvolvimento e utilização de biomarcadores para a deteção mais precoce de tumores do pulmão. São encontrados em fluidos periféricos do doente e a sua recolha requer técnicas minimamente invasivas. Foram identificados vários biomarcadores como células tumorais circulantes, DNA complementar tumoral, microRNA, exossomas, DNA metilado, compostos orgânicos voláteis e anticorpos. Estes têm demonstrado utilidade no que toca ao diagnóstico precoce, à previsão do risco de metástases, à recorrência e progressão de tumores e, ainda, à monitorização da terapêutica em tempo real. No entanto, há ainda uma necessidade urgente de identificar biomarcadores mais sensíveis e específicos destes tumores.

Ultimamente, o conceito de medicina personalizada tem-se sobreposto aos meios de terapêutica existentes até então como a quimioterapia e a radioterapia que não apresentam especificidade para as células tumorais, tendo como consequência diversos efeitos adversos por atingirem as células saudáveis dos doentes oncológicos. No sentido de melhorar os resultados na área do cancro do pulmão, têm sido desenvolvidos tratamentos mais específicos e com menor toxicidade. As terapêuticas dirigidas, administradas consoante determinadas características e mutações do próprio tumor, e a imunoterapia, que tem como missão auxiliar e capacitar o próprio sistema imunitário do doente a combater as células tumorais, têm vindo a mudar o paradigma do tratamento de cancro de pulmão de pequenas células e, brevemente, do cancro de pulmão de pequenas células também. Principalmente os inibidores do *checkpoint* imunitário, como os anti-PDL-1, anti-PD-1 e anti-CDLA-4, têm sido amplamente estudados e têm demonstrado conseguir aumentar a taxa de sobrevivência global e a qualidade de vida com saúde dos doentes. Estes avanços no campo do tratamento do cancro do pulmão foram possibilitados com o aumento da

compreensão da biologia desta doença e dos mecanismos de progressão dos tumores. No entanto, apesar de os inibidores do *checkpoint* imunitário terem demonstrado bons resultados no tratamento do cancro do pulmão, nem todos os doentes beneficiam da imunoterapia, acabando por haver progressão da doença, constituindo uma limitação a ultrapassar.

No futuro terão destaque a combinação destas terapêuticas como vários inibidores do *checkpoint* imunitário e também com outras abordagens imunoterapêuticas como, por exemplo, vacinas e células CAR-T, de forma a maximizar a eficiência do sistema imunitário contra as células tumorais, possivelmente com menor taxa de toxicidade.

A identificação de novos alvos moleculares, por exemplo no cancro de pulmão de pequenas células, pode aumentar a eficácia, sobrevivência e segurança da imunoterapia em tumores sólidos, continuando a ser uma fronteira crítica neste processo.

Diversas questões permanecem em aberto na otimização destas terapêuticas, mas o futuro parece brilhante e cheio de promessas. Os resultados dos ensaios clínicos em andamento com a adição dos dados maduros já concluídos ajudarão certamente a clarificar questões remanescentes.

8 Referências Bibliográficas

1. Tyczyński JE, Parkin DM. Global epidemiology of lung cancer. *Textb Prev Detect Early Lung Cancer*. 2010;85(1):1–18.
2. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1–24.
3. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med*. 2018 Apr;18(Suppl 2):s41–6.
4. de Sousa VML, Carvalho L. Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology*. 2018;85(1–2):96–107.
5. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018 Jan;553(7689):446–54.
6. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug;22(16).
7. Yang S-R, Schultheis AM, Yu H, Mandelker D, Ladanyi M, Büttner R. Precision medicine in non-small cell lung cancer: Current applications and future directions. *Semin Cancer Biol*. 2022 Sep;84:184–98.
8. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605–44.
9. Lupo PJ, Spector LG. Cancer progress and priorities: Childhood cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(6):1081–94.
10. Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer*. 2016;53(3):441–2.
11. Maia A. Noções básicas do Sistema Respiratório e o aconselhamento na farmácia. Programa Integr Educ para técnicos Aux farmácia.
12. Hsia CCW, Hyde DM, Weibel ER. Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange. *Compr Physiol*. 2016 Mar;6(2):827–95.
13. Browne D. Cancer is the second leading cause of death in the U.S. men and women. Vol. 115, *Journal of the National Medical Association*. United States; 2023. p. S1.

14. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Dec;9(4):217–22.
15. Yin W, Wang J, Jiang L, James Kang Y. Cancer and stem cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 Aug;246(16):1791–801.
16. Oncologia SP de. Cancro [Internet]. SNS24. 2023 [cited 2023 Jun 20]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/cancro/>
17. European Commission. 2020 New Cases (incidence) and Deaths (mortality) Estimates Lung Cancer Burden in EU-27. 2021; Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr>
18. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(1):75–91.
19. Van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis: Cell invasion and endothelial transmigration. *Mutat Res - Rev Mutat Res* [Internet]. 2011;728(1–2):23–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.05.002>
20. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1):28. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
21. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(3):889–902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
22. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the Leading Causes of Death in the United States, 1970-2002. *JAMA* [Internet]. 2005 Sep 14;294(10):1255–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.294.10.1255>
23. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and Lung Cancer: Risks, Trends, and Outcomes in Patients with Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2013;(33):359–64.
24. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997 Oct;315(7114):980–8.
25. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent Trends in Lung Cancer Mortality in the

- United States. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2001 Feb 21;93(4):277–83. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/93.4.277>
26. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front public Heal*. 2020;8:14.
 27. Abdel-Shafy HI, Mansour MSM. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egypt J Pet [Internet]*. 2016;25(1):107–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpe.2015.03.011>
 28. Alberg AJ, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e1S-e29S.
 29. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med*. 2005 Dec;48(6):419–31.
 30. Algranti E, Buschinelli JTP, De Capitani EM. Occupational lung cancer. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2010;36(6):784–94.
 31. Wang X-R, Yu ITS, Chiu YL, Qiu H, Fu Z, Goggins W, et al. Previous pulmonary disease and family cancer history increase the risk of lung cancer among Hong Kong women. *Cancer Causes Control [Internet]*. 2009;20(5):757–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9289-4>
 32. Bafunno D, Catino A, Lamorgese V, Del Bene G, Longo V, Montrone M, et al. Impact of tobacco control interventions on smoking initiation, cessation, and prevalence: a systematic review. *J Thorac Dis*. 2020 Jul;12(7):3844–56.
 33. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974 Mar;65(3):299–306.
 34. Spiro SG. Lung cancer: principles and practice. Vol. 85, *British Journal of Cancer*. 2001. p. 1609.
 35. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007 Jan;75(1):56–63.

36. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*. 2020 Dec;198(6):897–907.
37. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2019 Oct;28(10):1563–79.
38. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong K-K. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014 Aug;14(8):535–46.
39. Society AC. Understanding Your Pathology Report [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/tests/understanding-your-pathology-report/lung-pathology/lung-cancer-pathology.html>
40. Brustugun OT, Grønberg BH, Fjellbirkeland L, Helbekkmo N, Aanerud M, Grimsrud TK, et al. Substantial nation-wide improvement in lung cancer relative survival in Norway from 2000 to 2016. *Lung Cancer* [Internet]. 2018;122:138–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500218304124>
41. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2022 Mar;17(3):362–87.
42. Society AC. What is Non-Small Cell Lung Cancer? [Internet]. American Cancer Society. [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>
43. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2021 Jan;7(1):3.
44. Harðardóttir H, Jonsson S, Gunnarsson O, Hilmarsdóttir B, Asmundsson J, Gudmundsdóttir I, et al. [Advances in lung cancer diagnosis and treatment - a review]. *Laeknabladid*. 2022 Jan;108(1):17–29.
45. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed

- tomography. *Br J Cancer*. 2008 May;98(10):1602–7.
46. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Feb;20(4):911–20.
 47. Tartarone A, Lerosé R, Aieta M. Focus on lung cancer screening. *J Thorac Dis*. 2020 Jul;12(7):3815–20.
 48. Hubers AJ, Prinsen CFM, Sozzi G, Witte BI, Thunnissen E. Molecular sputum analysis for the diagnosis of lung cancer. *Br J Cancer*. 2013 Aug;109(3):530–7.
 49. Gledhill A, Bates C, Henderson D, DaCosta P, Thomas G. Sputum cytology: a limited role. *J Clin Pathol*. 1997 Jul;50(7):566–8.
 50. FERNANDEZ A, JATENE FB, ZAMBONI M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. *J Pneumol*. 2002;28(4):219–28.
 51. Sotto-Mayor R. 25 Perguntas Frequentes em Pneumologia: Pneumotórax [Internet]. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Sociedade Portuguesa de Pneumologia; 2005. Available from: <https://www.sppneumologia.pt>
 52. Cantey EP, Walter JM, Corbridge T, Barsuk JH. Complications of thoracentesis: incidence, risk factors, and strategies for prevention. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Jul;22(4):378–85.
 53. Ning J, Ge T, Jiang M, Jia K, Wang L, Li W, et al. Early diagnosis of lung cancer: which is the optimal choice? *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb;13(4):6214–27.
 54. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol*. 2017 Sep;7(9).
 55. Kim D, Woo W, Shin J Il, Lee S. The Uncomfortable Truth: Open Thoracotomy versus Minimally Invasive Surgery in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 May;15(9).
 56. Li W, Liu J-B, Hou L-K, Yu F, Zhang J, Wu W, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer*. 2022 Jan;21(1):25.

57. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*. 2022 Jul;12(8).
58. Nagasaka M, Uddin MH, Al-Hallak MN, Rahman S, Balasubramanian S, Sukari A, et al. Liquid biopsy for therapy monitoring in early-stage non-small cell lung cancer. *Mol Cancer*. 2021 Jun;20(1):82.
59. Zhao L, Wu X, Zheng J, Dong D. DNA methylome profiling of circulating tumor cells in lung cancer at single base-pair resolution. *Oncogene*. 2021 Mar;40(10):1884–95.
60. Szpechcinski A, Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Kupis W, Rudzinski P, Langfort R, et al. Cell-free DNA levels in plasma of patients with non-small-cell lung cancer and inflammatory lung disease. *Br J Cancer*. 2015 Jul;113(3):476–83.
61. Liang W, Zhao Y, Huang W, Gao Y, Xu W, Tao J, et al. Non-invasive diagnosis of early-stage lung cancer using high-throughput targeted DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA). *Theranostics*. 2019;9(7):2056–70.
62. Stadler J-C, Belloum Y, Deitert B, Sementsov M, Heidrich I, Gebhardt C, et al. Current and Future Clinical Applications of ctDNA in Immuno-Oncology. *Cancer Res*. 2022 Feb;82(3):349–58.
63. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2019 Mar;14(3):343–57.
64. Xing L, Todd NW, Yu L, Fang H, Jiang F. Early detection of squamous cell lung cancer in sputum by a panel of microRNA markers. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2010 Aug;23(8):1157–64.
65. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun;21(13).
66. Chu GCW, Lazare K, Sullivan F. Serum and blood based biomarkers for lung cancer screening: a systematic review. *BMC Cancer*. 2018 Feb;18(1):181.
67. Li P, Liu S, Du L, Mohseni G, Zhang Y, Wang C. Liquid biopsies based on DNA methylation as biomarkers for the detection and prognosis of lung cancer. *Clin*

- Epigenetics. 2022 Sep;14(1):118.
68. Duan J, Zhong B, Fan Z, Zhang H, Xu M, Zhang X, et al. DNA methylation in pulmonary fibrosis and lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2022 May;16(5):519–28.
 69. Choueiry F, Barham A, Zhu J. Analyses of lung cancer-derived volatiles in exhaled breath and in vitro models. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2022 Jul;247(13):1179–90.
 70. Svensson RU, Parker SJ, Eichner LJ, Kolar MJ, Wallace M, Brun SN, et al. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models. *Nat Med*. 2016 Oct;22(10):1108–19.
 71. Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:441–64.
 72. Campobasso N, Dammacco F. [Monoclonal antibodies in the diagnosis and therapy of lung cancer]. *Recenti Prog Med*. 1991 Dec;82(12):642–51.
 73. Rami-Porta R, Call S, Doooms C, Obiols C, Sánchez M, Travis WD, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J*. 2018 May;51(5).
 74. Chen K-N. [Small Cell Lung Cancer and TNM Staging]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2016 Jun;19(6):409–12.
 75. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. Vol. 12, *Case reports in oncology*. Switzerland; 2019. p. 728–36.
 76. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
 77. Kowalczyk A, Jassem J. Multidisciplinary team care in advanced lung cancer. *Transl lung cancer Res*. 2020 Aug;9(4):1690–8.
 78. Ankolekar A, van der Heijden B, Dekker A, Roumen C, De Ruyscher D, Reymen B, et al. Clinician perspectives on clinical decision support systems in

- lung cancer: Implications for shared decision-making. *Heal Expect an Int J public Particip Heal care Heal policy*. 2022 Aug;25(4):1342–51.
79. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May;83(5):584–94.
 80. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005 Jul;49(1):25–33.
 81. Chen S, Geraci TC, Cerfolio RJ. Techniques for lung surgery: a review of robotic lobectomy. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Apr;12(4):315–22.
 82. Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019 Sep;31(3):303–13.
 83. Holmes EC. Surgical adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Chest*. 1986 Apr;89(4 Suppl):295S-300S.
 84. Khalifa J, Lerouge D, Le Péchoux C, Pourel N, Darréon J, Mornex F, et al. Radiotherapy for primary lung cancer. *Cancer Radiother J la Soc Fr Radiother Oncol*. 2022;26(1–2):231–43.
 85. Brown S, Banfill K, Aznar MC, Whitehurst P, Faivre Finn C. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Br J Radiol*. 2019 Dec;92(1104):20190524.
 86. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology*. 2020 Nov;25 Suppl 2:61–71.
 87. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Feb;5(1):13.
 88. Mayinger M, Kotecha R, Sahgal A, Kim M-S, Lo SS, Louie A V, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Oligo-metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Lung Cancer* [Internet]. 2023;182:107284. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016950022300822X>
 89. Treatment for lung cancer [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2023 [cited 2023 Aug 11]. Available from:

- <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/measuring-the-use-of-nice-guidance/impact-of-our-guidance/niceimpact-lung-cancer/ch4-treatment-for-lung-cancer>
90. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 11th edition. Laurence L. Brunton, John S. Lazo KLP, editor. 2006.
 91. Nagasaka M, Gadgeel SM. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Jan;18(1):63–70.
 92. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv1–21. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
 93. Caley A, Jones R. The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surg.* 2012 Apr 1;30:186–90.
 94. Costa C. O cancro e a qualidade de vida: a quimioterapia e outros fármacos no combate ao cancro. [Sintra: Novartis]; 2005.
 95. FDA approvals in lung cancer treatment [Internet]. Lung Cancer Research Foundation. 2022 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://www.lungcancerresearchfoundation.org/research/why-research/treatment-advances/>
 96. Sepesi B, Cascone T, Chun SG, Altan M, Le X. Emerging Therapies in Thoracic Malignancies-Immunotherapy, Targeted Therapy, and T-Cell Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020 Oct;29(4):555–69.
 97. Chaft JE, Rimner A, Weder W, Azzoli CG, Kris MG, Cascone T. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Sep;18(9):547–57.
 98. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2020 Mar;13(1):17–33.
 99. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun.* 2012;12:14.

100. Khadela A, Postwala H, Rana D, Dave H, Ranch K, Boddu SHS. A review of recent advances in the novel therapeutic targets and immunotherapy for lung cancer. *Med Oncol*. 2023 Apr;40(5):152.
101. Greenhalgh J, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Chaplin M, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2021 Mar;3(3):CD010383.
102. Gerber DE. EGFR Inhibition in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Drug Dev Res*. 2008 Dec;69(6):359–72.
103. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2014 Mar;40(2):300–6.
104. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020 Apr;61:167–79.
105. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct;383(18):1711–23.
106. Taberero J. The role of VEGF and EGFR inhibition: implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents. *Mol Cancer Res*. 2007 Mar;5(3):203–20.
107. EMA. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - bevacizumab (Avastin). 2010;1–29. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
108. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jun;22(11):2184–91.
109. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Mar;31(8):1105–11.

110. Elliott J, Bai Z, Hsieh S-C, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, et al. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229179.
111. Baik CS, Myall NJ, Wakelee HA. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. *Oncologist*. 2017 Jul;22(7):786–96.
112. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. *Front Oncol*. 2022;12(March):1–10.
113. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, Minari R, Conti A, Friboulet L, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev*. 2018 May;66:82–94.
114. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Sep;32(9):1101–10.
115. Infarmed. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
116. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct;363(18):1693–703.
117. Yu Z-Q, Wang M, Zhou W, Mao M-X, Chen Y-Y, Li N, et al. ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): biology, diagnostics, therapeutics and resistance. *J Drug Target*. 2022 Sep;30(8):845–57.
118. McDowell S. How Immunotherapy Is Used to Treat [Internet]. American Cancer Society. 2019 [cited 2023 Aug 19]. p. 1–26. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6678.00.pdf>
119. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016 Jul;21(5):821–33.
120. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer*. 2023

- Feb;22(1):40.
121. Society AC. Treating Non-Small Cell Lung Cancer. *Am Cancer Soc.* 2023;1–48.
 122. Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Front Immunol.* 2022;13:823618.
 123. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019 May;12(1):47.
 124. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol.* 2020 Mar;80:106221.
 125. Horn L, Reck M, Spigel DR. The Future of Immunotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Oncologist [Internet].* 2016 Aug 1;21(8):910–21. Available from: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0523>
 126. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2020 Dec;12(12):CD013257.
 127. Institute NC. Immune checkpoint inhibitors [Internet]. National Cancer Institute. 2022 [cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
 128. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2021 Apr;4(4):CD013257.
 129. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol.* 2022 Mar;29(3):1828–39.
 130. Chocarro L, Arasanz H, Fernández-Rubio L, Blanco E, Echaide M, Bocanegra A, et al. CAR-T Cells for the Treatment of Lung Cancer. *Life (Basel, Switzerland).* 2022 Apr;12(4).

131. Chen L, Chen F, Li J, Pu Y, Yang C, Wang Y, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective. *Thorac cancer*. 2022 Apr;13(7):889–99.
132. Cuppens K, Vansteenkiste J. Vaccination therapy for non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014 Mar;26(2):165–70.
133. Rodriguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, et al. A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Aug;22(15):3782–90.
134. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):822–35.
135. Murphy R, Green S, Ritter G, Cohen L, Ryan D, Woods W, et al. Recombinant NY-ESO-1 cancer antigen: production and purification under cGMP conditions. *Prep Biochem Biotechnol*. 2005;35(2):119–34.
136. Raina D, Kosugi M, Ahmad R, Panchamoorthy G, Rajabi H, Alam M, et al. Dependence on the MUC1-C oncoprotein in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2011 May;10(5):806–16.
137. Nakahara Y, Kouro T, Igarashi Y, Kawahara M, Sasada T. Prospects for a personalized peptide vaccine against lung cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jul;18(7):703–9.