



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Medicina Preventiva | Saúde Pública

Índices Inflamatórios no hemograma de doentes com Cancro do Pulmão

Ana Leonor Azevedo dos Santos Carvalho

Orientado por:

Professora Doutora Maria Clara Gomes da Fonseca Pedro Bicho

Co-Orientado por:

Dra. Telma Chantal Almeida Sequeira

MAIO'2024

Resumo

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) o cancro do pulmão é uma das doenças oncológicas com maior número de casos anuais e a principal causa de morte por cancro a nível mundial. A crescente incidência deste cancro exige o estudo dos cofatores de carcinogénese, com impacto no desenvolvimento, tratamento e prognóstico da doença.

Alguns destes cofatores implicados no cancro do pulmão são de carácter ambiental, do microbioma humano e de infeções carcinogénicas. Assim, estando os estados infecciosos relacionados com inflamação crónica, torna-se necessário apurar a associação entre os fatores de inflamação crónica sistémica em doentes com cancro do pulmão, com desenvolvimento da doença através de infeções carcinogénicas.

Desta forma, esta dissertação pretende, de uma forma observacional e retrospectiva, analisar os elementos sistémicos no hemograma de doentes com cancro do pulmão, nomeadamente os componentes inflamatórios, que facilitam a replicação celular e conseqüente mutação genética, neste grupo de doentes. Para tal utilizam-se como marcadores vários índices inflamatórios, relacionando estes com a alteração no balanço entre inflamação e imunidade dos indivíduos com patologia oncológica pulmonar.

De acordo com a bibliografia disponível até ao momento, este trabalho evidencia a tendência relativa à associação entre valores superiores de todos os índices inflamatórios (à exceção de LMR) e o cancro do pulmão e piores desfechos desta patologia. Adicionalmente recomendam-se estudos com uma amostragem superior para maior robustez da relação entre os fatores inflamatórios e a neoplasia pulmonar.

Palavras-chave: cancro do pulmão, inflamação, índices inflamatórios, hemograma

O Trabalho Final é da total e exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), lung cancer is the oncologic disease with the larger number of annual cases detected, and it is a major cause of death by oncologic diseases worldwide. The increasing incidence of lung cancer requires the study of its carcinogenesis' cofactors with impact in the development, treatment, and prognosis of the disease.

Some of the cofactors implicated in lung cancer are associated with the environment, human microbiome, and carcinogenic infections with agents. Thus, since infectious status relates with chronic inflammation it becomes pertinent to understand the association between chronic systemic inflammation factors in lung cancer patients, particularly non-smokers that developed the disease through carcinogenic infections.

Hence, this study, from an observational and retrospective way, aims to analyze the systemic factors on the hemogram of lung cancer patients, namely inflammatory components that facilitate cellular replication and consequently genetic mutation, in this group of patients. For that purpose, inflammatory indexes calculated from the patients' total blood count were used as markers, linking their values to balance change between inflammation and immunity status of individuals with lung cancer.

According to the most up to date literature available, this study reflects the tendency of associating higher inflammatory indexes' values (except LMR) with lung cancer and its worst outcomes. Additionally, we recommend further studies with a higher number of samples to further improve statical links between the inflammatory factors and pulmonary malignancy.

Keywords: lung cancer, inflammation, inflammatory indexes, total blood count

This dissertation is the total and sole responsibility of its author and FMUL is not responsible for the content presented.

Índice

Abreviaturas e Acrónimos	6
Revisão bibliográfica do tema	8
Cancro do pulmão	9
Epidemiologia.....	10
Classificação	13
Etiologia e fatores de risco.....	16
Fisiopatologia	18
Biomarcadores	19
Manifestações clínicas	21
Diagnóstico.....	25
Estadiamento	28
Tratamento	29
Prognóstico	32
Hallmarks do cancro	33
Tipos de inflamação	36
Inflamação e cancro	37
Células inflamatórias e o seu papel na neoplasia	42
Células do microambiente tumoral (TME)	44
Macrófagos	44
Plaquetas.....	45
Leucócitos	45
Índices hematológicos	50
Rácio Neutrófilos-linfócitos (NLR)	51
Rácio derivado de Neutrófilos-linfócitos (dNLR)	51
Rácio Plaquetas-Linfócitos (PLR)	51
Rácio Linfócitos-Monócitos (LMR)	52
Rácio Monócitos-Linfócitos (MLR)	52
Índice Imunidade para Inflamação Sistémica (SII)	52
Valor de inflamação pan-imune (PIV)	53
Índice de resposta inflamatória sistémica (SIRI)	53
Associação das razões hematológicas com cancro	53
Objetivos	57
Materiais e Métodos	58
Seleção de dados/doentes (e seus hemogramas)	58
Análise hemogramas: rácios.....	58
Estatística	58
Resultados	59
Discussão	64
Conclusão	71
Agradecimentos	72
Conflito de interesses	72
Referências	72
Anexos	79
Estatística de NLR.....	79
Estatística de dNLR.....	80
Estatística de PLR	81
Estatística de SII	82
Estatística de LMR	83
Estatística de MLR	84
Estatística de SIRI	85
Estatística de PIV.....	86

Abreviaturas e Acrónimos

AC – Adenocarcinoma
AINEs- Anti-inflamatórios Não Esteroides
ALK - cinase do linfoma anaplásico
AMPK – proteína cinase ativada por AMP (*AMP-activated protein kinase*)
ANP – Péptido Auricular Natriurético
BCL2 – linfoma de células B 2 (*B-cell lymphoma 2*)
BRAF – homólogo B do oncogene do sarcoma viral v-Raf de murino (*v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*)
CAFs - fibroblastos associados ao cancro
CCE – Carcinoma de Células Pavimentosas
CGC – Carcinoma de Grandes Células
CNPC – Carcinoma de Não-Pequenas Células
CPC – Carcinoma de Pequenas Células
CP - Cancro do pulmão
CTCs – Células Tumorais Circulantes
DDR2 – Recetor do domínio da discoidina 2 (*Discoidin Domain Receptor 2*)
DNA – ácido desoxirribonucleico
dNLR – Rácio derivado de Neutrófilos-Linfócitos
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EBV – Vírus Epstein-Barr
EGFR - fator de crescimento epidérmico (*Epidermal growth factor receptor*)
ERO – espécies reativas de oxigénio
EUA – Estados Unidos da América
FDF-PET – tomografia com emissão de positrões de fluorodeoxiglucose
FGF – Fator de crescimento fibroblástico (*Fibroblast Growth Factor*)
FGFR1 – Recetor do fator de crescimento fibroblástico (*Fibroblast Growth Factor Receptor*)
GM-CSF – Fator de estimulação de colónias granulócito-macrófago (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)
HBV – Vírus da hepatite B
HER2 – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)
HIF-1 – *Fator indutor de hipoxia 1 (hypoxia-inducible factor 1)*
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV – Vírus do papiloma Humano
ICI - inibidores de *checkpoint* imune
IFN- γ – interferão gama
IL-6 – Interleucina 6
IL-8 – Interleucina 8
IL-10 – Interleucina 10
IL-16 – Interleucina 16
KRAS – Homólogo do oncogene de sarcoma viral Kristen rat (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*)
LGBTQ - Lésbicas, Gays, Bissexuais, Transgéneros, *Queer*/indecisos
LMR – Razão Linfócitos-Monócitos

MAPK – Proteína Cinase ativada por mitogénio (*Mitogen-activated protein kinase*)
MEK-1 – *Cinase da proteína cinase ativada por mitogénio 1 (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase-1)*
MET - fator de transcrição mesenquimatoso-epitelial
MLR – Rácio Monócitos-Linfócitos
MMP-9 – Metaloproteinase da matriz 9
NF- κ B – Fator nuclear kappa B (Nuclear factor kappa B)
NGS – Sequenciação de próxima geração
NLR – Rácio Neutrófilos-Linfócitos
NK – *Natural Killer*
NNE – Neoplasmas Neuroendócrinos
OMS - Organização Mundial de Saúde
OS – Sobrevivência global
PD-L1 - ligando de morte programada
PET – Tomografia por emissão de positrões
PFS – Sobrevivência sem progressão de doença
PI3K/AKT/mTOR - *cinase 3-fosfatidilinositol/AKT/alvo mamífero da rapamicina*
PIV – Valor da inflamação Pan-imune
PLR – Rácio Plaquetas-Linfócitos
PTEN – Homólogo da fosfatase e tensina (*Phosphatase and Tensin Homolog*)
PTH – hormona paratiroideia
RB-1 – Proteína do retinoblastoma-1
RET – Rearranjo durante a tranfecção (*rearranged during transfection*)
RMN – Ressonância Magnética
ROS1 – Oncogene 1 *c-ros*
rPTH - péptido relacionado com a PTH
SI – sistema imunitário
SIADH – Síndrome de secreção Inapropriada de Hormona Anti-diurética
SII - Índice Imunidade para Inflamação Sistémica
SIRI – Índice de resposta inflamatória sistémica
TAMs – Macrófagos associados ao tumor
TC – Tomografia computadorizada
TGF- β - fator de crescimento tumoral β
Th1 – Células T *helper* 1
TILs – Linfócitos infiltrados no tumor
TKI - inibidores da tirosina cinase
TNF- α - Fator de necrose tumoral α
TNM – Estadiamento Tumor, Gânglios linfáticos e Metástases
TME – Microambiente Tumoral
T regs – células T reguladoras
UMA - Unidades-Maço-Ano
VEGFA – Fator de crescimento do endotélio vascular A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*)

Revisão bibliográfica do tema

A incidência de cancro a nível mundial é estimada em cerca de 19,3 milhões de novos casos [1]. Porém, em 2020 o número de mortes por doença oncológica superou os 10 milhões [1]. Desta forma, o cancro continua a ser uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade no mundo, sendo apenas ultrapassado na mortalidade global pelas doenças cardiovasculares [1], [2].

Contudo, a incidência de cancro dispõe de uma tendência ascendente que reflete o envelhecimento e crescimento populacional, bem como, as alterações de prevalência e distribuição dos maiores fatores de risco, associados ao desenvolvimento socioeconómico global [1].

Em 2040 esperam-se aproximadamente 28,4 milhões de casos de cancro, o que traduz um crescimento de 47% face a 2020 [1]. Pensa-se que este aumento será mais exacerbado nos países em desenvolvimento face às alterações demográficas e amplificação de fatores de risco, associados à globalização e economia crescente [1].

O processo de carcinogénese ocorre ao longo do tempo, com alterações celulares e teciduais discretas que progressivamente tornam os processos biológicos aberrantes [3]. Assim, a sua prevenção passa pela identificação e controlo de fatores biológicos, ambientais, sociais e genéticos que aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasia [3].

Por outro lado, a investigação do padrão epidemiológico da região resulta no desenvolvimento de marcadores que contribuem para avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro [3]. A educação da população também tem um papel preponderante, permitindo não só a identificação de fatores de risco, como a motivação para práticas de estilo de vida saudável, essenciais para a prevenção da patologia oncológica [3].

Desta forma, o papel do clínico passa também pelo ensino do doente relativamente a fatores de risco modificáveis e não modificáveis, práticas preventivas e divulgação de rastreios e métodos de diagnóstico de cancro [3].

Cancro do pulmão

O cancro do pulmão (CP) é um tumor com origem no parênquima pulmonar ou nos brônquios [4]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), esta neoplasia define-se como tumor que surge do epitélio respiratório (brônquios, bronquíolos e alvéolos) [3].

Antes do ano 1900, o CP era raro, com menos de 400 casos descritos na literatura médica, no entanto, atualmente é considerado como uma doença do Homem moderno, matando três vezes mais indivíduos relativamente ao cancro da próstata e, praticamente o dobro das mulheres comparativamente ao cancro da mama [3].

Ao longo da primeira metade do século XX, o carcinoma de células pavimentosas (CCE) foi o subtipo mais comum de carcinoma do pulmão de não pequenas células (CNPC) diagnosticado nos Estados Unidos da América (EUA) [3]. Todavia, com a redução do consumo de tabaco nas últimas seis décadas, o adenocarcinoma tornou-se o subtipo histológico mais frequente de cancro de pulmão nos EUA, e os CCE e carcinoma de pequenas células (CPC) assumiram uma tendência decrescente [3].

Apesar do cancro do pulmão continuar a ser a principal causa de morte oncológica, tem havido uma redução na mortalidade por esta patologia devido a avanços no diagnóstico, estratégias terapêuticas e diminuição do consumo de tabaco [3]. Este comportamento tabágico é a causa primária de cancro do pulmão. Contudo, cerca de 60% dos novos casos de CP nos EUA ocorrem em ex-fumadores (>100 cigarros ao longo da vida com suspensão há mais de 1 ano), muitos dos quais já deixaram este hábito há décadas, ou não fumadores (apenas <100 cigarros na vida) [3]. Adicionalmente cerca 20% das mulheres e 1:12 dos homens diagnosticados com neoplasia pulmonar, nunca fumaram [3].

De forma geral, o cancro do pulmão permanece um desafio de saúde pública, com esforços na prevenção por medidas de redução do fumo de tabaco, abordagem à problemática da exposição e inalação de fumo de tabaco (ativo e passivo) e através da melhoria da deteção e tratamento precoces [5].

Epidemiologia

A patologia oncológica do pulmão surge como a maior causa de morte por cancro com cerca de 1,8 milhões (18%) de mortes em 2020 [1], [6], [7], [8], [9], [10].

Esta doença é ainda a principal causa de morbilidade e mortalidade nos homens [1], [6], [7]. No sexo feminino, a sua incidência apenas é superada pelo cancro da mama e colorretal e, a mortalidade associada apenas é ultrapassada pelo cancro da mama [1]. A idade e estadio ao diagnóstico apresentam um efeito mais pronunciado no risco de morte nas mulheres relativamente aos homens [11].

Como previamente mencionado, historicamente a neoplasia do pulmão é mais prevalente em homens [12]. A taxa de incidência de adenocarcinoma do pulmão nos homens tem aumentado desde os anos 70, tendo ultrapassado o CCE em 1994 [12]. Nas mulheres, o adenocarcinoma tem sido o subtipo mais frequentemente diagnosticado desde 1970 [12].

Por outro lado, surgem agora estudos na população LGBTQ (lésbicas, gays, bissexuais, transgéneros, queer/indecisos), que indicam que determinados subgrupos na comunidade LGBTQ podem apresentar diferentes taxas de cancro do pulmão comparativamente à população geral, potencialmente devido a fatores como a prevalência da exposição ao fumo de tabaco e acesso aos cuidados de saúde [12]. Estudos anteriores sugerem ainda que os homens homossexuais podem ter maior taxas de incidência e mortalidade por CP, enquanto que, as mulheres lésbicas, podem apresentar taxas mais baixas relativamente à população geral [12]. Existem ainda disparidades na incidência da neoplasia pulmonar na população bissexual, com variações entre homens e mulheres [12]. Nesta população, há também uma elevada prevalência de hábitos tabágicos, particularmente em homens homossexuais e em bissexuais, o que contribui para o risco superior de oncologia pulmonar [12]. Adicionalmente, há um aumento da incidência de cancro do pulmão em indivíduos infetados com vírus de imunodeficiência humano (HIV), os quais estão desproporcionalmente representados na população LGBTQ comparativamente à população geral [12].

Existem ainda fatores específicos do género nos doentes com neoplasia pulmonar no que toca à decisão da terapêutica [11]. Assim, o desenvolvimento de tratamentos específicos para o género atende a diferenças biológicas, respostas à terapêutica, e potenciais efeitos adversos, de forma a otimizar os resultados e aumentar as taxas de sobrevivência, tanto para homens como para mulheres [11]. A identificação de padrões específicos de sexo na sobrevivência do cancro do pulmão realça a necessidade de mais estudos para compreender os mecanismos responsáveis pelas diferenças e o desenvolvimento cuidados específicos e mais efetivos nos doentes com esta patologia oncológica [11].

Relativamente à consciencialização para a saúde e comportamentos de vida saudável, parecem também existir divergências entre géneros [11]. Compreender estas disparidades é preponderante para uma educação, campanhas de sensibilização e intervenções específicas para deteção precoce e acesso oportuno aos cuidados de saúde, de forma a melhorar as taxas de sobrevivência, particularmente em homens [11]. Atualmente existem várias iniciativas de saúde pública para o aumento da consciencialização para os fatores de risco, sintomas e importância da deteção precoce. Estas devem considerar as diferenças entre géneros, de forma a reduzir a disparidade na utilização dos cuidados de saúde e sobrevivência [11].

Por outro lado, a incidência desta doença oncológica não parece diferir entre raças [4]. Contudo, quando se ajusta a taxa de mortalidade à idade, parece existir maior incidência na população afro-americana relativamente aos restantes grupos [4].

A raça e etnicidade apresentam assim um importante papel na incidência, mortalidade e desfechos de sobrevivência da doença, sendo a sua disparidade relacionada com fatores socioeconómicos, acesso aos cuidados de saúde, exposição a fatores de risco e qualidade dos cuidados [4]. Existe ainda uma maior taxa de incidência de cancro do pulmão entre os negros, comparativamente a caucasianos ou hispânicos, particularmente em homens [12]. Contrariamente, a taxa de incidência de CP entre mulheres negras e hispânicas é inferior à taxa das caucasianas [12]. Estas disparidades exemplificam a importância dos determinantes sociais da saúde em diferentes grupos raciais e étnicos [12].

O estatuto socioeconómico influencia de forma significativa o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão, a sua incidência, mortalidade e desfechos de sobrevivência [12]. Indivíduos com um baixo estatuto socioeconómico apresentam uma maior probabilidade de apresentar piores desfechos no cancro do pulmão, devido ao acesso limitado aos cuidados de saúde, maior exposição a fatores de risco como fumo de tabaco, e existência de barreiras à deteção e tratamento precoces [12]. Dados recentes apontam ainda para um aumento significativo, cerca de 50%, de novos casos diagnosticados nos países em desenvolvimento [4].

No seu trabalho, Schabath and Cote em 2019 reiteraram que os indivíduos de meios socioeconómicos mais baixos apresentam um risco superior de desenvolver cancro do pulmão, sendo que este estado socioeconómico se associa fortemente ao comportamento tabágico como fator de risco principal para cancro do pulmão [12]. Adicionalmente, indivíduos com baixo estatuto socioeconómico podem enfrentar vários desafios no acesso aos cuidados de saúde, o que leva atrasos no diagnóstico e resultados terapêuticos subótimos [12]. Este estatuto também se associa ao CP, independentemente do comportamento tabágico, o que destaca a interação complexa entre os fatores socioeconómicos e a etiologia da neoplasia [12]. Assim, abordar as disparidades socioeconómicas através de intervenções específicas, programas de cessação tabágica, melhoria do acesso ao sistema de saúde e políticas de saúde pública são essenciais para a redução da carga de neoplasia pulmonar nas populações mais vulneráveis [12].

Esta patologia associa-se a fatores ambientais, como o fumo de tabaco e a poluição [1], [4]. Embora os dados apontem para uma futura igualdade nos hábitos tabágicos, estes ainda são predominantes no sexo masculino, o que parece explicar a maior incidência e prevalência do cancro do pulmão neste género [1], [4]. Assim, uma vez que dois terços das mortes por CP são atribuíveis ao tabaco, esta doença pode ser prevenida através de políticas de controlo tabágico [1]. Para auxiliar a implementação de medidas a OMS introduziu um conjunto de medidas de saúde pública para a redução tabágica: monitorizar o uso de tabaco e medidas de prevenção, proteger a população do fumo, oferecer ajuda para cessação tabágica, alertar para os riscos do tabaco, reforçar abolição de publicidade, promoção e patrocínios e aumentar as taxas sobre

tabaco [1]. Apesar da desaceleração no aumento de casos perpetuada pela implementação destas medidas, o CP continua a aumentar globalmente [1].

Guerreiro e colegas em 2023 estudaram dados portugueses e, dos 11523 casos analisados, a mediana da sobrevivência a 5 anos foi de apenas 264 dias com uma sobrevivência cumulativa de 13,6% e relativa de 15,1% [11]. Os indivíduos do sexo masculino também apresentaram uma mediana de sobrevivência mais baixa (237 dias) comparando com a contraparte feminina (416 dias), tal como a sobrevivência relativa a 5 anos de 12,1% contra os 24,9% da população feminina [11]. No seu estudo, a sobrevivência relativa também reduziu com a idade e estadio da doença ao diagnóstico, sendo a sobrevivência mais baixa reportada, a de indivíduos com idade e estadios mais avançados de cancro pulmonar [11]. Assim, fatores que se associam com uma sobrevivência mais baixa são o sexo masculino, idade avançada (>50 anos), tipos histológicos específicos de neoplasia do pulmão e estadio avançado ao diagnóstico [11]. Também o risco de morte em homens é 37,7% mais elevado comparado com o mesmo risco em mulheres, verificando-se assim mais uma disparidade entre os géneros em Portugal [11].

Assim, os autores ao analisarem dados populacionais portugueses dos registos portugueses de doentes com CP perceberam que relativamente à disparidade entre géneros, o sexo masculino é um fator de prognóstico negativo no que toca à sobrevivência nacional por cancro do pulmão, com uma mediana de tempo de sobrevivência e taxa de sobrevivência a 5 anos mais baixa comparativamente com o sexo feminino [11] tal como na população global. Estes autores também relacionaram a idade, tipo histológico e estadio no diagnóstico com o prognóstico da doença e sobrevivência, sendo que as idades mais avançadas (>50 anos) e estadios mais avançados ao diagnóstico se associam a uma taxa de sobrevivência mais baixa, o que, por sua vez, alerta para a necessidade de um diagnóstico e intervenções precoces [11].

Classificação

A classificação do CP foi atualizada à luz dos conhecimentos sobre as características histológicas, moleculares e abordagens diagnósticas tumorais [13], [14].

De acordo com a OMS, a identificação das características histológicas, com avaliação da profundidade de invasão e forma de disseminação apresentam valor prognóstico [4].

Avanços na determinação do perfil genómico conduziram a alterações na classificação dos CP, com base em biomarcadores tumorais e alterações genéticas, como a expressão génica, mutações, amplificações e rearranjos [12]. Estas características moleculares são fundamentais para o crescimento e sobrevivência tumorais e podem ser alvos de terapêutica [12]. Desta forma, a classificação e compreensão da neoplasia pulmonar está em constante evolução [12].

A classificação da OMS de 2021 categoriza o CP em carcinoma de não pequenas células (CNPC) e neoplasmas neuroendócrinos (NNE) [15]. Estes tipos de CP subdividem-se em subtipos representados no **Esquema 1**.

O CNPC corresponde a cerca de 80-85% dos casos de CP e inclui o adenocarcinoma (AC), carcinoma de células escamosas (CCE) e carcinoma de grandes células (CGC), entre outros [12], [14], [15], [16], [17]. O adenocarcinoma é o subtipo mais comum contando com aproximadamente 40% dos casos de CNPC [12], [14], [16], enquanto que, o CCE (25-30% dos casos de CNPC) e o carcinoma de grandes células (5-10% dos casos de CNPC) são menos comuns [12], [15], [16]. Ainda dentro do CNPC existem vários subtipos baseados nas características histológicas e moleculares [15].

O AC surge geralmente na periferia pulmonar, em não fumadores, associando-se a mutações genéticas específicas como no recetor do fator de crescimento epidérmico (*Epidermal growth factor receptor* - EGFR) e rearranjos na cinase do linfoma anaplásico (ALK) [14]. Este subtipo tumoral pode ainda ser dividido de acordo com o padrão em lepidico, acinar, papilar, micropapilar e sólido [15].

O CCE origina-se a partir do epitélio brônquico e relaciona-se com história de tabagismo [14]. Este caracteriza-se pela presença de células queratinizadas e é menos comum que o AC [14]. O CCE pode incluir o carcinoma basalóide e o carcinoma linfoepitelial [15].

Os diversos subtipos tumorais apresentam características distintas [16]. Adicionalmente, existem várias combinações e variantes dos subtipos clínicos de CNPC,

pelo que a classificação precisa destes subtipos é essencial para determinar o tratamento mais eficaz para as necessidades específicas dos doentes [16].

Os NNEs do cancro do pulmão classificam-se num único grupo, incluindo o carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma de grandes células neuroendócrino (CGCNE) e cancro do pulmão de pequenas células (CPC) que representa cerca de 10-15% dos casos de CP [14], [15], [16], [17].

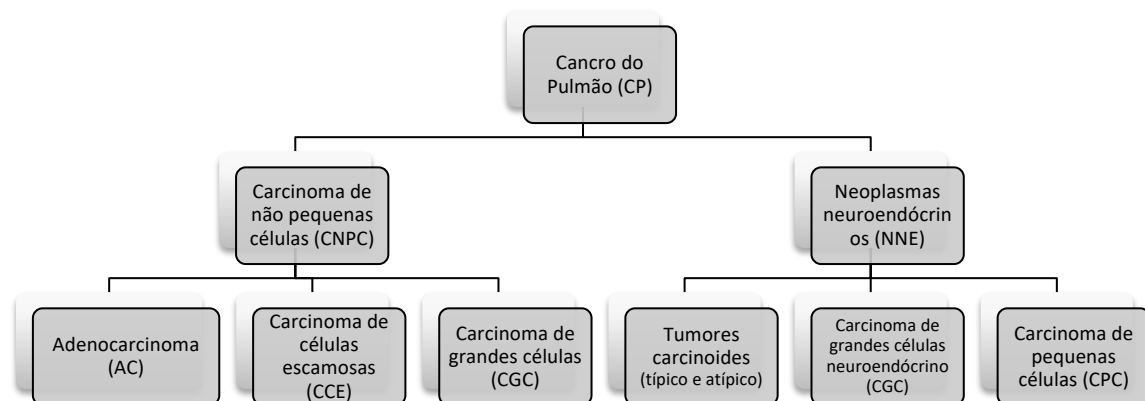
O CGNE e o CPC são carcinomas neuroendócrinos de alto grau, enquanto que, os carcinoides típicos e atípicos são tumores de grau baixo ou intermédio [14], [15].

O CPC apresenta um comportamento agressivo e crescimento rápido, com dois estádios predominantes: estadio limitado e estadio extenso [14]. No estadio limitado o tumor apresenta-se confinado num hemitórax, sendo potencialmente curável com tratamento agressivo como quimioterapia [14]. No estadio extenso da doença, o tumor está disseminado no toráx, sendo normalmente controlado com quimioterapia sistémica e imunoterapia [14]. A classificação molecular do CPC envolve a categorização da doença baseada na expressão de padrões de fatores de transcrição chave ou outros marcadores moleculares [18]. Esta classificação auxilia a compreensão da heterogeneidade dos carcinomas de pequenas células e pode orientar as estratégias terapêuticas [18].

Os tumores carcinoides são tumores neuroendócrinos que podem desenvolver-se nos pulmões, sendo tipicamente de crescimento lento e com melhor prognóstico relativamente aos restantes [14].

A histologia do cancro do pulmão, tem um papel preponderante na tomada de decisões terapêuticas e no prognóstico [14].

Compreender o subtipo histológico e o perfil molecular do cancro do pulmão é essencial para estratégias de tratamento adequadas, incluindo terapias dirigidas e imunoterapia [14]. Avanços nas técnicas de biologia molecular como sequenciação de nova geração (NGS) permitiram compreender o perfil dos tumores, identificar alteração e guiar decisões terapêuticas [14]. Assim, a histologia da neoplasia, com os testes moleculares, tem um papel crítico na determinação da estratégia mais eficaz de tratamento do doente, com melhoria dos resultados e cuidados dirigidos no controlo da doença oncológica [14].



Esquema 1 Esquema da classificação atual do cancro do pulmão segundo a classificação geral da OMS de 2021

De acordo com vários autores, e de forma a simplificar a classificação e abordagem terapêutica desta doença, neste trabalho, abordar-se-á globalmente esta patologia em apenas dois tipos principais: o CPC e o CNPC [12], [14], [16], [17].

O intuito deste trabalho não é explorar os múltiplos sistemas de classificação do CP pelo que se aconselha a leitura da bibliografia citada, caso se pretenda obter uma visão mais extensa deste tópico.

Etiologia e fatores de risco

A etiologia do cancro do pulmão é multifatorial e envolve a combinação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida [16].

Os hábitos tabágicos são a principal causa de CP, correspondendo a 85-90% de todos os casos e, o risco de neoplasia do pulmonar aumenta com a duração e intensidade do comportamento tabágico [16], [19], [20]. A exposição ao fumo de tabaco

de forma passiva também aumenta o risco de CP, particularmente em não fumadores [16]. Assim, o comportamento tabágico, constitui cerca de metade das mortes por cancro do pulmão em mulheres a nível mundial [5].

Adicionalmente, a exposição prolongada ao radónio gasoso, um gás radioativo que pode penetrar nos edifícios, também é um fator de risco significativo para cancro do pulmão [16], [21]. Similarmente, a exposição a ocupacional a carcinogénios como asbestos, arsénio, crómio, níquel, berílio, fumo de combustíveis de escape e combustão não ventilada de combustíveis sólidos (como lareiras) relaciona-se a um risco aumentado de desenvolvimento desta patologia oncológica, particularmente nos países de menor desenvolvimento em África e Ásia [5], [12], [16].

A exposição a longo-prazo à poluição ambiental, incluindo matérias particuladas ou outros poluentes se relaciona a um risco superior de CP [12], [16].

Fatores genéticos e condições pulmonares pré-existentes como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), enfisema, bronquite crónica, asma e história de pneumonia foram identificados como fatores de risco para neoplasia do pulmão [12], [16]. Assim, indivíduos com estas condições estão predispostos a desenvolver CP, sugerindo um possível componente genético [16]. Algumas mutações e variações genéticas podem influenciar a suscetibilidade ao CP, especialmente em indivíduos não fumadores ou com história familiar desta doença oncológica [12], [16].

Também uma dieta pobre, a falta de exercício físico e a obesidade estão sugeridos como fatores de risco para CP [16].

Complementarmente, infeções por vírus oncogénicos, *Clamídia pneumoniae* e antecedentes de tuberculose ou HIV relacionam-se com maior risco de desenvolvimento de tumores pulmonares [12].

Em suma, compreender a natureza multifatorial e os fatores de risco e etiológicos desta doença é essencial para os esforços preventivos, deteção precoce e estratégias de tratamento personalizadas [12], [16]. Assim, medidas como a cessação tabágica, redução da exposição a carcinogénicos ambientais e adoção de estilos de vida

saudáveis auxiliam na redução do risco de desenvolvimento e carga populacional do CP [12], [16].

Fisiopatologia

Na neoplasia pulmonar, a sequência de eventos celulares varia de acordo com o tipo de CP, tornando-se difícil o estudo unitário desta patologia [22]. Por outro lado, existe ainda uma enorme incerteza relativamente à origem desta doença no pulmão [3], [4].

A fisiopatologia do cancro do pulmão envolve a interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunes, que contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença [21]. O CP associa-se frequentemente a mutações genéticas específicas como alterações nos genes EGFR, ALK, oncogene *c-ros 1* (ROS1) e homólogo do oncogene de sarcoma viral *Kirsten rat* (KRAS), que podem conduzir ao crescimento celular descontrolado, inibição da morte celular e promoção da formação tumoral [21].

O microambiente tumoral (TME) pulmonar é constituído por vários tipos celulares, incluindo células oncológicas, células imunes, fibroblastos e vasos sanguíneos, cujas interações também influenciam o crescimento, invasão e metástase tumoral [21].

Pensa-se ainda que a exposição repetida a carcinogénios, como fumo do tabaco, cause displasia do epitélio pulmonar [4], [21]. Se esta exposição for prolongada surgem mutações genéticas que podem alterar a síntese proteica, interromper o ciclo celular e promover a carcinogénese [4]. Algumas das mutações genéticas mais comuns responsáveis pelo desenvolvimento de CP ocorrem nos genes MYC, linfoma de células B 2 (BCL2) e p53 para o CPC e EGFR, KRAS e p16 para o CNPC [4].

Por outro lado, a desregulação da de sinalização envolvida na proliferação, sobrevivência e diferenciação celulares são comuns no cancro do pulmão [21]. A ativação aberrante das vias como a via da cinase *3-fosfatidilinositol/AKT/alvo dos mamíferos para rapamicina* (PI3K/AKT/mTOR) e proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK) podem conduzir ao crescimento tumoral [21].

A inflamação crónica, desencadeada frequentemente por agentes como o tabaco, poluição atmosférica ou infeções, tem um papel preponderante na carcinogénese. Assim, as células inflamatórias e as citocinas podem criar um ambiente pro-tumorigénico que sustenta o crescimento neoplásico [21].

A resposta imunitária ao cancro também é complexa. Enquanto que, as células imunes podem reconhecer e atacar as células tumorais, os tumores podem evadir a vigilância imune através das vias de *checkpoint* imunitário [21].

O CP apresenta elevada propensão para metástases e as localizações mais comuns são no cérebro, ossos, fígado e glândulas suprarrenais [21]. A disseminação das células neoplásicas envolve vários passos como a invasão para os tecidos adjacentes, passagem para os vasos sanguíneos, circulação, extravasão e colonização de locais distantes [21].

Biomarcadores

Os biomarcadores são ferramentas que auxiliam na previsão do risco de desenvolvimento de uma doença e no diagnóstico precoce da patologia em causa [23].

Um bom biomarcador deve ser facilmente mensurável, preferencialmente por métodos não invasivos, preciso na identificação de alterações associadas à doença, reproduzível e barato [23]. Estes marcadores devem ainda ser clinicamente úteis, identificando os doentes com doença (sensíveis) e os saudáveis (específicos) [23]. Estas moléculas também devem apresentar valores preditivos positivos e negativos significativos, de forma a distinguir os doentes que testam positivo e têm doença dos que testam negativo e não apresentam doença [23].

No contexto do CP, a avaliação dos biomarcadores envolve a identificação de mutações genéticas, expressão proteica ou outras alterações moleculares no tumor que auxiliem na condução das decisões terapêuticas [14].

Assim, várias técnicas emergiram como métodos não invasivos na biopsia líquida, como a genotipagem do ácido desoxirribonucleico (DNA) tumoral sérico para

monitorização da evolução e resposta à terapêutica anti-neoplásica nos doentes com CP [14]. Estas biomoléculas, como auto-anticorpos, fragmentos de complemento, microRNAs, proteínas sanguíneas, DNA tumoral circulante e metilação de DNA, podem ser detetadas no sangue, epitélio das vias aéreas, expetoração, condensação respiratória e na urina [23].

Os biomarcadores do CP desempenham, desta forma, um papel fundamental no diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença [14], [24].

As células tumorais circulantes (CTCs) são promissoras no diagnóstico de CP, tendo sido associadas ao desenvolvimento de metástases [24]. A sua deteção e análise pela tecnologia Pesquisa Celular (*Cell Search*), para deteção de CTCs no sangue periférico, associada à NGS demonstrou um enorme potencial para a eficácia diagnóstica e terapêutica [24].

Existem atualmente biomarcadores comerciais como o teste *EarlyCDT Lung*[®], que mede sete auto-anticorpos, com resultados promissores em termos de sensibilidade e especificidade para a identificação de doentes com risco aumentado de CP [23]. Contudo, estes ainda requerem estudos para validação clínica adicional e confirmação da sua eficácia [23].

No CP existem inúmeras mutações estudadas, nomeadamente em oncogenes como KRAS [13], [25], EGFR, homólogo B do sarcoma viral de murino *v-Raf* (BRAF), cinase-1 da proteína cinase ativada por mitogénio (MEK-1), Recetor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER2), fator de transcrição mesenquimatoso-epitelial (MET), ALK e rearranjo durante a transfecção (*rearranged during transfection* - RET) [13], [25].

Adicionalmente verificam-se rearranjos estruturais em genes como ALK, ROS1 e possivelmente RET [25]. Reportaram-se igualmente alterações em genes como TP53 [13], [25], homólogo da fosfatase e tensina (PTEN), proteína do retinoblastoma-1 (RB1) [13], [25], LKB1 [13], [25] e p16/CDKN2A na inibição de vias de supressão tumoral [25]. Na literatura é mencionada ainda a amplificação de oncogenes como o MET no AC e dos Recetor do fator de crescimento epidérmico 1 (FGFR1) e Recetor do domínio da discoidina 2 (DDR2) no CCE [25].

Por outro lado, um dos marcadores mais importantes na neoplasia do pulmão é o ligando de morte programada (PD-L1) nas células tumorais, o qual pode ser detetado através de imunohistoquímica [14]. A expressão de PD-L1 serve como preditor para condução das decisões terapêuticas com anticorpos anti-PD1 ou anti-PD-L1 [14], [24].

Também a expressão de RNA não codificante longo SPRY4-IT1 parece ser relevante para a compreensão da carcinogénese pulmonar e análise do prognóstico do CP [24].

Assim, as vias promotoras do crescimento e supressoras de tumor têm um papel preponderante no desenvolvimento do CP, uma vez que, as mutações nestes oncogenes podem resultar na ativação constitutiva das vias de sinalização a jusante, levando ao crescimento descontrolado das células e progressão tumoral [25]. Os rearranjos estruturais em genes como ALK, ROS1 e RET podem ativar as vias promotoras de crescimento e a amplificação de oncogenes como MET, FGFR1 e DDR2 [25].

Genes supressores tumorais como TP53, PTEN, RB1, LKB11 e p16/CDKN2A são cruciais na regulação da progressão do ciclo celular, reparação do DNA e apoptose [25]. A inativação ou mutações de perda de função nestes genes pode levar a proliferação descontrolada, instabilidade genómica e resistência aos mecanismos de morte celular, que conduz à tumorigénese [25].

O balanço entre as vias promotoras de crescimento e as vias supressoras tumorais apresenta-se alterado no CP, com desregulação do crescimento celular e formação tumoral [25].

O intuito deste trabalho não é explorar os múltiplos biomarcadores, pelo que se aconselha a leitura da bibliografia citada, caso se pretenda obter uma visão mais extensa neste tópico.

Manifestações clínicas

Não existem sinais ou sintomas específicos de cancro do pulmão [4]. Praticamente metade dos doentes diagnosticados com cancro do pulmão apresentam-

se com doença localmente avançada ou metastática ao diagnóstico [3], [4]. A maioria destes doentes apresentam sinais, sintomas ou achados laboratoriais que podem ser atribuídos à lesão primária, crescimento tumoral local, invasão ou obstrução de estruturas adjacentes, crescimento à distância de metástases ou ainda síndromes paraneoplásicas [3], [4].

Um doente típico com CP tem cerca de 70 anos e é fumador ou ex-fumador [3]. Contudo, atualmente deve suspeitar-se e conduzir investigações quando estamos perante um doente com >40 anos, fumador ou ex-fumador, com história de tosse crónica com ou sem hemoptise e DPOC [3]. Também a presença de uma pneumonia persistente sem sintomas constitucionais e não respondedora à terapêutica antibiótica deve ser investigada [3].

O cancro do pulmão está a aumentar entre as mulheres não-fumadoras e indivíduos do Leste Asiático, que tendem a ser mais jovens no diagnóstico, que os doentes fumadores [3]. A apresentação clínica da neoplasia do pulmão em não fumadores, porém, mimetiza a dos fumadores ou ex-fumadores [3].

Os doentes com CP apresentam uma vasta diversidade de sinais e sintomas. A principal sintomatologia associada a esta neoplasia apresenta-se discriminada na **Tabela 1**.

Tabela 1 Sinais e sintomas frequentemente encontrados em doentes com cancro do pulmão

Tosse (75% dos doentes) [3], [4]	Hemoptise (15-30% dos doentes) [3], [4]	Fraqueza [3]
Perda de peso (30% dos doentes) [3]	Dor óssea por metastização [3], [4]	Obstrução da Veia Cava superior [3]
Dispneia (25-40% dos doentes) [3], [4]	Hipocratismo [3]	Disfagia [3]
Toracalgia (20-40% dos doentes) [3], [4]	Febre [3]	Pieira e estridor [3]

Porém, sintomas como tosse, dispneia, toracalgia e hemoptise podem relacionar-se primeiramente com o CP ou com uma doença broncopulmonar subjacente [4]

Os doentes com crescimento de tumor primário na região central ou endobrônquica podem apresentar tosse, hemoptise, pieira, estridor, dispneia ou pneumonite pós-obstrutiva [3]. Em oposição, o crescimento periférico do tumor primário pode causar dor pleurítica ou toracalgia, dispneia restritiva e sintomatologia de abscesso pulmonar pela cavitação tumoral [3]. Tumores disseminados regionalmente no tórax, com crescimento contíguo ou metastização para gânglios linfáticos regionais, podem causar obstrução traqueal, compressão esofágica com disfagia, paralisia do nervo laringorrecorrente com rouquidão, paralisia do nervo frénico com elevação do hemidiafragma, dispneia e paralisia do nervo simpático com síndrome de Horner (enoftalmia, ptose, miose e anidrose) [3].

O envolvimento pleural na neoplasia pulmonar pode manifestar-se como espessamento/nódulos pleurais ou derrame pleural maligno [4]. Estes derrames pleurais também podem ser dolorosos e causar tosse ou dispneia [3] e ocorrem em 10-25% dos doentes no curso da doença [4]. Os derrames pleurais benignos, por sua vez, podem ocorrer por obstrução dos gânglios linfáticos, pneumonite pós-obstrutiva ou atelectasia [4].

A síndrome de *Pancoast* (no tumor do sulco superior) com omalgia, síndrome de Horner e evidência de destruição óssea com atrofia dos músculos da mão [4] resulta da extensão local do crescimento tumoral no vértice pulmonar [3]. Esta síndrome coexiste frequentemente com a Síndrome de Horner [3].

A disseminação regional pode ter como consequência síndrome da veia cava superior [3], [4], na qual se observa no exame objetivo a dilatação das veias do pescoço, edemas da face, pescoço e extremidades superiores e aparência pletórica [4]. Na radiografia torácica observa-se alargamento do mediastino ou massa hilar direita [4].

Aproximadamente um terço dos doentes são sintomáticos pela existência de metástases à distância [3]. Os doentes com estas metástases podem apresentar

cefaleias, náuseas e diarreia, convulsões ou défices neurológicos, entre outros, de acordo com o local de metastização [3].

As metástases ósseas do CP são frequentemente sintomáticas e os doentes apresentam dores ósseas com elevação da fosfatase alcalina sérica, hipercalcemia [3], [4] e fraturas ósseas ou compressão medular [3]. Com invasão da medula óssea, os doentes podem apresentar citopenias ou leucoeritroblastose [3]. Imagiologicamente verificam-se lesões osteolíticas, mais frequentemente nos corpos vertebrais [4].

Por outro lado, nas metástases hepáticas os doentes podem apresentar hepatomegalia, dor no quadrante superior direito do abdómen, febre, anorexia e perda de peso [3], no entanto, as suas lesões apenas são sintomáticas na doença avançada [4].

As metástases supra-renais são comuns, mas raramente sintomáticas e são achados do estadiamento tumoral [3], [4]. Porém, nem todas as lesões supra-renais são malignas pelo que se recomenda a tomografia por emissão de positrões (PET) para diferenciação de lesões supra-renais benignas e malignas [4].

As síndromes paraneoplásicas podem mimetizar a doença metastática, sendo que se não forem corretamente detetadas podem levar a cuidados paliativos inadequados [3]. A perda de peso superior a 10% do peso corporal total é considerada como sinal de mau prognóstico [3]. Em cerca de 12% dos doentes observam-se síndromes endócrinas, sendo que, a principal complicação metabólica da neoplasia é a hipercalcemia resultante da produção ectópica de hormona paratiroideia (PTH) ou mais frequentemente do péptido relacionado com a PTH (rPTH) [3], [4]. Os sinais típicos de hipercalcemia são anorexia, náusea, obstipação, dor abdominal, poliúria, polidipsia e letargia e, relacionam-se com pior prognóstico e doença avançada [3], [4]. Também a hiponatremia pode ser causada pela síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH) ou péptido auricular natriurético (ANP) [3], [4] e, na maioria dos casos esta resolve em 1-4 semanas após início da quimioterapia [3]. Em 30% dos casos surge hipocratismo e em 1-10% dos doentes existe osteoartropatia hipertrófica primária [3], [4].

Cerca de 1% dos doentes apresentam síndromes neurológico-miopáticas incluindo a síndrome miasténico *Eaton-Lambert* [3], [4], neuropatias periféricas, ataxia cerebelar subaguda, degenerescência cortical e polimiosite [3], [4]. Na síndrome Eaton-Lambert os doentes apresentam fraqueza muscular proximal, particularmente nas extremidades inferiores, disfunção autonómica ocasional e, sintomatologia referente aos nervos cranianos, ao envolvimento bulbar ou aos músculos respiratórios [3]. Estas síndromes paraneoplásicas neurológicas são imunomediadas [3], [4].

Entre 1-8% dos doentes apresentam manifestações hematológicas, trombóticas ou da coagulação como a tromboflebite migratória venosa ou síndrome de Trosseau's, endocardite trombótica não bacteriana ou marantica e coagulação intravascular disseminada (CID) com hemorragia, anemia, granulocitose e leucoeritroblastose [3].

Diagnóstico

O rastreio e diagnóstico precoces no CP é essencial para o desfecho dos doentes [12].

O diagnóstico da neoplasia do pulmão apresenta diversos desafios, uma vez que esta patologia pode não causar sintomatologia nas fases precoces da doença, o que inevitavelmente atrasa a sua identificação [24]. Apesar disso, o diagnóstico continua a envolver a avaliação clínica e a avaliação de exames diagnósticos [16].

A sintomatologia, quando presente, não é específica de CP e pode ser atribuída a outras condições, o que adia mais uma vez o diagnóstico desta patologia [24].

Esta doença oncológica é ainda biologicamente heterogénea, com diversos subtipos e mutações genéticas que podem requerer abordagens diagnósticas específicas [24].

Adicionalmente e contrariamente a outras neoplasias, no CP ainda não existem programas de rastreio globalmente difundidos e implementados, apesar da evidência da redução da mortalidade com diagnóstico atempado [24], [26]. Ainda assim, esta doença apresenta uma forte associação com fatores de risco como os hábitos tabágicos,

apesar da presença destes não determinar por si só o desenvolvimento da doença [24]. Também a deteção de nódulos pequenos ou até mesmo a distinção entre benignos e malignos em estudos imagiológicos pode ser difícil, levando frequentemente a procedimentos invasivos desnecessários [24].

Assim, inicialmente é relevante fazer a integração dos dados clínicos, como as queixas do doente, dados epidemiológicos, historial clínico, exame objetivo e métodos complementares de diagnóstico.

A nível imagiológico, o rastreio por tomografia computadorizada (TC) de baixa dose demonstrou reduzir a mortalidade por neoplasia pulmonar através da deteção da doença precocemente, quando esta é potencialmente curável [12].

Além dos exames imagiológicos necessários para estadiamento e para auxiliar um diagnóstico preciso da oncologia em questão, a colheita de tecidos através de biópsias é essencial para confirmação do diagnóstico oncológico [3], [16], [27]. Como previamente descrito, o diagnóstico molecular com identificação de mutações e biomarcadores apresenta inúmeros benefícios para a condução de decisões terapêuticas, pelo que é essencial a avaliação do tecido tumoral [16]. A obtenção de amostras tecidulares tumorais pode realizar-se através de biopsias brônquicas ou transbrônquicas durante broncoscopias de fibra ótica, por aspiração de agulha fina (PAAF), biopsia percutânea ecoguiada ou biopsia ecoguiada por via endobrônquica [3].

Normalmente, as amostras de biopsias colhidas por agulha grossa são superiores aos exemplares obtidos através das restantes técnicas, pois obtém-se uma maior percentagem de células tumorais, com menos fatores confundidores, como inflamação e células não neoplásicas reativas [3].

Para o diagnóstico também devem ser testados os gânglios linfáticos regionais que podem ser colhidos por via endoscópica transesofágica ecoguiada, biopsia endobrônquica ecoguiada ou biópsia cega [3]. Nos doentes com linfadenopatias palpáveis podem realizar-se biopsias percutâneas [3].

Nos doentes que apresentam derrame neoplásico maligno deve realizar-se toracocentese deste e, se a análise do líquido for negativa, esta deve ser repetida [3].

Contudo as biopsias apresentam também limitações como o facto de dependerem da localização (acessibilidade) tumoral, do tamanho da neoplasia, do tipo de cancro e da técnica do procedimento e ainda estão dependentes da experiência do operador e do patologista [3].

A citologia da expetoração é um método barato e não invasivo, contudo, apresenta uma eficácia inferior relativamente às restantes técnicas pela dificuldade de preservação das células e maior variabilidade na aquisição de um espécime de qualidade [3]. A especificidade da citologia da expetoração ronda os 100%, embora a sensibilidade geralmente seja inferior a 70% [3]. A precisão desta citologia melhora com o aumento do número de amostras analisadas, pelo que se recomenda a análise de pelo menos três amostras [3].

Num estudo europeu verificou-se que, apesar de pequenas variações entre países, os exames de diagnóstico para CP incluem imagiologia torácica convencional (radiografia), TC, PET e ressonância magnética (RMN) [28]. Apesar de existirem diferenças, também a broncoscopia se realiza em 63% dos casos [28]. Exames como as endoscopias (broncoscopias e ecografias endobrônquicas) realizam-se em alguns subgrupos de doentes [28].

A maioria dos doentes (65,9%) realizaram exames de diagnóstico extensos incluindo exames imagiológicos e procedimentos endoscópicos [28].

Neste estudo verificou-se ainda que 66% dos doentes em estádios I-II foram submetidos a cirurgia, sendo que a probabilidade de intervenção cirúrgica é influenciada por fatores como a idade, localização tumoral, estadio e comorbilidades [28]. As variações na probabilidade de cirurgia observam-se entre países, sendo que a Estónia apresenta maior probabilidade cirúrgica comparativamente a Bélgica ou Portugal [28].

O grupo de estudo de cancro do pulmão de Portugal realçou ainda a importância das ferramentas diagnósticas como a biópsia transtorácica ecoguiada, a broncoscopia, PET/TC e técnicas de biologia molecular para o diagnóstico e tratamento dos doentes com CP no país [29].

Em Portugal, os médicos encontram várias barreiras no diagnóstico do CP, incluindo fatores que previnem a rápida referência para os cuidados especializados, atrasos no diagnóstico, estadiamento e início do tratamento [30]. Estas barreiras também incluem a má comunicação entre serviços, redes de referência pobres, escassez de recursos tanto humanos como técnicos e, problemas relacionados com fatores socioeconómicos e disparidades geográficas [30].

Estadiamento

O estadiamento é um componente crítico do controlo do CP, uma vez que determina a extensão da doença, prognóstico e estratégias de tratamento mais apropriadas [14]. O sistema de estadiamento mais usado na neoplasia pulmonar é o TNM (Tumor, Gânglios Linfáticos e Metástases) [10], [14].

Este sistema envolve tipicamente a combinação de estudo imagiológicos como TC, PET e RMN para conhecer o tamanho e disseminação do tumor, envolvimento dos gânglios linfáticos e presença de metástases à distância [14]. A PET tem capacidade de deteção de pequenos nódulos (<1cm) com atividade metabólica, no entanto, devido à sua fraca precisão anatómica não deve ser utilizada como único método de diagnóstico [14]. Por outro lado, as tomografias com emissão de positrões de fluorodeoxiglucose (FDG-PET) são particularmente importantes na identificação dos doentes que podem não ser candidatos a tratamento curativo [14].

No CNPC o estadiamento ajuda a determinar se o cancro é localizado (estadio I), localmente avançado (estadio II e III) ou metastático (estadio IV) [14]. No CPC, o estadiamento permite distinguir entre doença de estadio limitado (confinada a um hemitórax) e doença extensa (disseminada a mais de um hemitórax) [14].

O estadiamento preciso é crucial para selecionar a abordagem terapêutica mais apropriada, tanto através de cirurgia (particularmente no CNPC, pois o CPC é normalmente irressuscável), como radioterapia, quimioterapia, terapêutica dirigida, imunoterapia ou uma combinação destas [3], [14]. O estadiamento também tem um papel na determinação da elegibilidade para ensaios clínicos e prognóstico [14].

Tratamento

De forma geral, o controlo do CP envolve uma abordagem multidisciplinar com modalidades de tratamento baseadas no estadio de doença, histologia, características moleculares e fatores relacionados com o doente [14], [16], [29]. As principais opções de tratamento incluem a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida, imunoterapia e os cuidados paliativos [14], [29].

Carcinoma de não pequenas células de estadio precoce

O tratamento de CNPC de estadio precoce foca-se nas opções curativas para irradicação da doença e prevenção da recorrência [14]. Assim, particularmente neste subtipo as decisões terapêuticas são influenciadas pelo tamanho, localização e histologia do tumor, estado de saúde do doente e preferências deste [14], [16].

As principais modalidades terapêuticas nestes casos incluem a cirurgia, radioterapia, quimioterapia neoadjuvante, as terapias dirigidas e vigilância [14].

A resseção cirúrgica é o tratamento primário em estadios I, II e IIIA, com potencial curativo, podendo nestes optar-se por lobectomia (primeira linha), segmentectomia ou resseção em cunha (estas últimas em casos seleccionados) [14]. Atualmente utilizam-se técnicas de cirurgia por toracoscopia videoassistida como alternativa minimamente invasiva à toracotomia aberta, com resultados oncológicos comparáveis e reduzida morbilidade associada [14], [31].

A radioterapia pode ser recomendada como método adjuvante, pós-cirúrgico, em doentes nos estádios II, IIIA e IB, com elevado risco de recorrência (tumores grandes ou margens positivas) [14]. Nos doentes em estadio I não candidatos a cirurgia ou que a recusem a radioterapia pode ser considerada como método definitivo [14].

Em doentes com elevado risco de recorrência (tumores grandes com envolvimento linfático e certos subtipos tumorais) também pode considerar-se a quimioterapia adjuvante [14]. Esta pode ser administrada antes da cirurgia (neoadjuvante), depois da cirurgia (adjuvante) ou como tratamento paliativo na doença avançada [14].

No CNPC precoce com mutações genéticas específicas ou alterações moleculares, podem utilizar-se terapêuticas dirigidas como inibidores da tirosina cinase (TKI) para EGFR ou inibidores ALK, por exemplo [14].

Após completar o tratamento primário, os doentes passam por vigilâncias imagiológicas regulares com TC e avaliações clínicas para monitorizar recorrências [14]. Os protocolos de vigilância são individualizados ao perfil de risco do doente e historial terapêutico [14].

Carcinoma de não pequenas células metastático

O tratamento do CNPC metastático guia-se pela estadió de desempenho do doente, histologia tumoral, características moleculares e objetivos terapêuticos [14], [16]. As principais opções de tratamento incluem a quimioterapia, terapia dirigida, imunoterapia e os cuidados de suporte [14].

A modalidade mais paradigmática para o tratamento do CNPC metastático é a quimioterapia sistémica consistindo em regimes duplos com base em platinas e agentes como pemetrexed, docetaxel ou paclitaxel [14]. Assim, a quimioterapia permite reduzir o tamanho tumoral, controlar a progressão da doença e aliviar os sintomas [14].

As terapêuticas dirigidas são particularmente relevantes em doentes oncológicos com mutações genéticas específicas ou alterações moleculares nos seus tumores [14]. Os doentes com mutações EGFR, por exemplo, podem beneficiar de um TKI para EGFR como o erlotinib, gefitinib ou osimertinib [14]. Por sua vez, os doentes com rearranjos ALK também podem ser candidatos a inibidores como crizotinib, alectinib ou brigatinib [14].

A imunoterapia, particularmente os inibidores de *checkpoint* imune (ICI) para PD-1/PD-L1 ou CTLA-4, revolucionaram o tratamento do CP avançado, sendo ainda uma opção nestes doentes [14]. ICI como o pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab e o atezolizumab também melhoram a capacidade do sistema imunológico (SI) reconhecer e atacar as células cancerígenas, com respostas duradouras em alguns doentes [14]. Esta imunoterapia pode ser usada em monoterapia ou em combinação com a quimioterapia [14].

Os cuidados paliativos e intervenções de suporte têm um papel crucial no controlo de sintomas, melhoria da qualidade de vida e reconhecimento das necessidades psicossociais dos doentes com CNPC metastática [14]. O controlo dos sintomas, dor, suporte nutricional e psicossocial são componentes integrais do cuidado de suporte [14].

Carcinoma de pequenas células

O CPC é um tumor muito agressivo e o seu controlo baseia-se na extensão da doença (limitada ou extensa) e compreende a combinação da quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e terapêutica de suporte [14].

O CPC de estadió limitado compreende a doença confinada a um hemitórax podendo ser abordada com regimes de radioterapia tolerados pelo doente [14]. O tratamento padrão deste subtipo tumoral inclui a quimioterapia e irradiação profilática do crânio [14]. A primeira linha na doença de estadió limitado é a quimioradioterapia concorrente, que envolve a combinação de quimioterapia e radioterapia torácica [14]. Esta abordagem melhora a sobrevivência e o controlo da doença [14]. Após conclusão da quimioradioterapia, os doentes recebem irradiação profilática no crânio para redução do risco de metastização cerebral e aumento a sobrevivência [14].

No CPC extenso, a doença abrange mais de um hemitórax não sendo passível de terapia local [14]. A base do seu tratamento é a quimioterapia sistémica com regimes de platinas (cisplatina ou carboplatina com etoposido) para controlo da doença, alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida [14]. Por outro lado, ICI como o pembrolizumab, nivolumab e atezolizumab demonstraram eficácia no tratamento desta doença e podem ser usados em monoterapia ou em combinação com a quimioterapia de forma a melhorar os resultados terapêuticos [14]. Porém, os tratamentos dirigidos são menos comuns no CPC relativamente ao CNPC [14].

Não obstante, os cuidados de suporte são fulcrais no controlo do CPC, reconhecimento de sintomas, controlo de efeitos adversos à terapêutica e melhoria da qualidade de vida dos doentes [14]. Os serviços de cuidados paliativos podem ajudar os doentes e as suas famílias a lidar com os desafios físicos, emocionais e psicológicos da vida com CP [14].

A participação em ensaios clínicos também pode ser uma opção em alguns doentes [14], [29].

Num estudo realizado por Sant e colegas em 2023, relativamente ao tratamento do CP na Europa, os autores concluem que a cirurgia com intuito curativo é recomendada em doentes com CP em estadio I-II, enquanto que, a quimio e/ou radioterapia é aconselhada em doentes no estadio III-IV [28]. A adesão às recomendações terapêuticas, cirurgia nos estadios precoces e ao tratamento sistémico apropriado nos estadios mais avançados, associa-se a melhores resultados [28].

De forma geral, os autores verificaram ainda que fatores como a idade, sexo, características tumorais, comorbilidades e país de tratamento parecem influenciar a probabilidade de submissão a cirurgia ou receção de tratamentos oncológicos específicos [28]. De acordo com bibliografia, os doentes com CP que mantêm hábitos tabágicos, exibem uma mortalidade superior e piores resultados [28].

Prognóstico

Carcinoma do pulmão de não pequenas células

No CNPC o estadiamento TNM influencia altamente o prognóstico da patologia na sua apresentação [4]. Assim, um estadio TNM superior relaciona-se com doença avançada e piores desfechos [4]. Outros fatores indicativos de mau prognóstico incluem estadio de desempenho ao diagnóstico, anorexia, perda de peso e a presença de metástases hepáticas ou cutâneas [4]. Estudos moleculares demonstraram também que doentes com mutações ativadoras de EGFR no AC apresentam melhor prognóstico relativamente aos doentes sem mutação EGFR [4].

Carcinoma do pulmão de pequenas células

A extensão da doença e estadio à apresentação são os fatores de prognóstico mais importantes no CPC [4]. Os doentes com doença de estadio limitado apresentam uma sobrevivência a 5 anos de 10-13%, enquanto que, os doentes com doença extensa têm uma sobrevivência a 5 anos de 1-2% [4]. De forma similar ao CNPC, a *performance*

status e a perda de peso são fatores de prognóstico independentes, enquanto que, doentes com baixo *performance status* e/ou perda de peso no diagnóstico exibem um mau prognóstico [4].

Hallmarks do cancro

Desde os tempos egípcios, em 3000 a.C. que a origem e causas do cancro tem sido hipotetizada [32]. Contudo, apenas no início dos anos 2000, Douglas Hanahan e Robert Weinberg debateram vários mecanismos de desenvolvimento tumoral, após compilação de vários conceitos-chave da complexa biologia do cancro, os quais denominaram de “*Hallmarks of Cancer*” [32], [33], [34].

Os “*Hallmarks of Cancer*” descritos por Hanahan e Weinberg representam as características que as células tumorais adquirem durante a tumorigenese, incluindo:

1. Sustentação própria dos sinais de crescimento: As células tumorais proliferam de forma crónica através da ativação de vias de sinalização de crescimento [22];
2. Evasão à sinalização de supressão de crescimento: As células cancerígenas conseguem escapar aos sinais que inibem o crescimento, permitindo assim a sua proliferação [22];
3. Resistência à morte celular: As células oncológicas conseguem evitar mecanismos de morte celular programada (apoptose), permitindo a sua sobrevivência e acumulação [22];
4. Capacidade de imortalidade replicativa: As células tumorais conseguem ultrapassar os limites normais de divisão celular, permitindo a sua proliferação indefinida [22];
5. Indução sustentada da angiogenese: As células malignas conseguem estimular a formação de novos vasos sanguíneos (angiogenese) para nutrição tumoral [22];

6. Ativação da invasão e metástase: Estas células adquirem a aptidão de invadir os tecidos e disseminar à distância, formando tumores secundários (metástases) [22].

Assim, estas marcas do cancro representam as principais capacidades que as células tumorais adquirem ao longo da sua progressão entre normalidade e malignidade [22]. Desta forma, as células oncológicas adquirem mecanismos autónomos de manutenção e sobrevivência [22]. Virtualmente todos os tumores adquirem as mesmas seis marcas do cancro, mas a sua utilização mecânica e cronológica varia entre os diversos tipos e subtipos neoplásicos [22].

Por sua vez, os tumores devem ser considerados como estruturas complexas nos quais as células mutantes recrutam e adquirem células normais para que estas contribuam para o tecido neoplásico [22]. A interação entre as células malignas e as células normais que sustentam a atividade tumoral é crítica para a compreensão da patogénese e desenvolvimento de novas terapias [22].

Adicionalmente existem quatro características descritas em 2011 por Hanahan e Weinberg como marcas complementares do cancro: a desregulação do metabolismo celular, a inflamação indutora de neoplasia, a instabilidade genómica e mutações e, a evasão da destruição imune [35].

Através da reprogramação do metabolismo celular, as células cancerígenas conseguem adaptar-se de forma a sustentar o crescimento e sobrevivência tumorais [36]. Assim, as células oncológicas procedem ao aumento da glicólise, mesmo em condições de oxigenação adequadas (efeito Warburg), maior utilização de glutamina, alterações no metabolismo lipídico e maior dependência de vias metabólicas específicas [36].

A inflamação pode contribuir para a aquisição de outras características tumorais através da libertação de substâncias como espécies reativas de oxigénio (ERO) que aceleram a evolução genética das células adjacentes para a malignidade [35]. Ao longo deste trabalho será discutida a inflamação enquanto fator envolvente no processo de carcinogénese, particularmente no cancro do pulmão.

Também a perda de DNA telomérico nos tumores conduz a instabilidade cariotípica, amplificação e deleção de fragmentos cromossômicos [35]. A instabilidade associa-se, assim, a perda do controlo da integridade genómica com acumulação de mutações alteradoras de função na progressão tumoral [35]. Os defeitos na manutenção genómica e reparação são seletivamente vantajosos, uma vez que, aceleram a acumulação de genótipos favoráveis ao envolvimento de células pré-malignas [35]. Adicionalmente, a acumulação mutacional pode ser acelerada pelo compromisso do sistema de vigilância que normalmente monitoriza a integridade genética e força as células geneticamente alteradas a entrar em senescência ou apoptose [35].

A evasão da destruição imune no cancro permite às células tumorais escapar ao reconhecimento e eliminação pelo sistema imunitário (SI), sendo fundamental para a progressão do cancro [36]. Para tal, as células são dotadas de estratégias como a expressão de proteínas que inibem a ativação das células imunitárias, a indução de um meio imunossupressor no microambiente tumoral e a alteração da expressão de moléculas de reconhecimento imune [36].

Recentemente, em 2023, Hanahan considera ainda a introdução de características tumorais adicionais como o desbloqueio da plasticidade fenotípica, a reprogramação da epigenética não mutacional, os microbiomas polimórficos e as células senescentes [36].

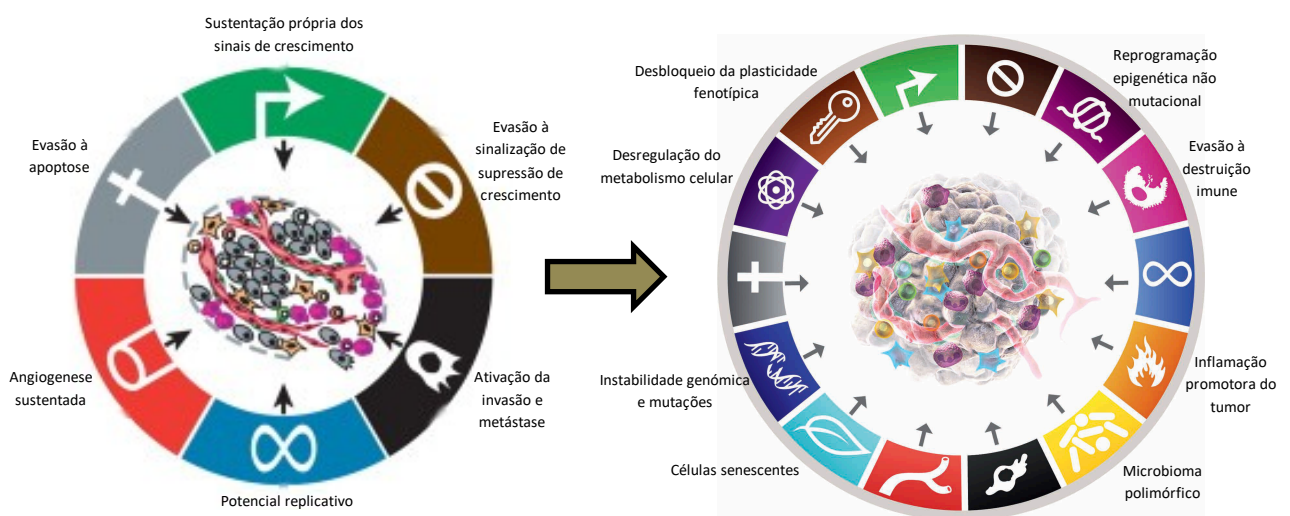


Figure 1 Esquema dos hallmarks do cancro descritos inicialmente por Hanahan and Weinberg em 2000 e o modelo atual (2023) (adaptado de [35], [36])

Os *hallmarks* do cancro fornecem, assim, uma estrutura conceitual para a compreensão dos fenótipos complexos de diversos tipos de tumores e princípios adjacentes, que englobam a capacidade das células formarem neoplasias malignas através de fenótipos concretos [36].

Tipos de inflamação

Os vários tipos inflamatórios podem promover o desenvolvimento e progressão tumoral [37].

A inflamação crónica associada a infeções ou doenças autoimunes, normalmente procedente ao crescimento tumoral, contribui para este processo através da indução de mutações oncogénicas, instabilidade genómica, progressão tumoral precoce e amplificação da angiogénese neoplásica [37]. Por outro lado, também a inflamação associada à exposição a agentes ambientais irritantes ou à obesidade são tipos inflamatórios que procedem o desenvolvimento de cancro e contribui para este [37].

A resposta inflamatória associada ao tumor, por sua vez, atua em conjunto com a evolução tumoral, aumentando a neoangiogénese, promovendo a progressão e disseminação metastática, criando um ambiente imunossupressivo local e aumentando a instabilidade genómica [37]. Por fim, sabe-se atualmente que terapêuticas como a quimio e a radioterapia podem originar a morte necrótica massiva das células neoplásicas e tecidos adjacentes, contribuindo para uma reação inflamatória semelhante à resposta a lesões [37]. Esta inflamação induzida pelos tratamentos oncológicos exerce funções promotoras tumorais, mas também favorece a resposta imunológica contra este [37].

Assim, existe uma estreita relação entre o SI, desenvolvimento tumoral e respostas inflamatórias [37].

No contexto do cancro, a inflamação pode ainda ser classificada em dois tipos principais: Inflamação promotora do tumor ou inflamação supressora tumoral [38].

No que toca à inflamação que atua como promotora da atividade neoplásica, a inflamação persistente como a causada pelas infeções ou doenças metabólicas podem

criar um ambiente pro-tumorigénico [38]. Assim, a inflamação crónica associa-se a um risco superior de cancro, progressão tumoral, angiogénese e supressão imune [38]. Neste tipo inflamatório a inflamação sistémica, caracterizada por marcadores como a proteína C reativa (PCR) e rácio neutrófilo-linfócito (NLR) relacionam-se com um pior prognóstico dos doentes oncológicos, promovendo a resposta imune tumoral [38]. As citocinas, quimiocinas e células imunes presentes no TME também promovem o crescimento tumoral, invasão e metastização através da interação entre células neoplásicas e SI [38].

Por outro lado, a inflamação aguda, influenciada por fatores como vacinação ou após o diagnóstico oncológico podem ter efeitos anti-tumorais [38]. Em alguns casos, esta inflamação aguda parece inibir seletivamente a progressão tumoral e metastização [38]. Por sua vez, a inflamação local, com a presença de linfócitos infiltrados no tumor (TILs) e células imunológicas na periferia do tumor associa-se a um melhor prognóstico, pois os TILs montam a resposta imune anti-tumoral [38].

Assim, a inflamação tem um papel paradoxal no cancro atuando simultaneamente como promotora e supressora da tumorigénese [38]. Os seus efeitos nos desfechos oncológicos parecem variar de acordo com a duração, extensão e sequencia de eventos [38]. Compreender a natureza dupla deste processo no cancro é fundamental para o desenvolvimento de terapias que modulem a resposta inflamatória, em torno do favorecimento da imunidade anti-tumoral de forma a inibir a progressão tumoral [38].

A inflamação é uma característica significativa dos tumores que, assim sendo, se podem considerar também doenças inflamatórias [35], [39].

Inflamação e cancro

A inflamação foi descrita inicialmente de acordo com quatro sinais cardinais: calor, rubor, tumor e dor [40]. Estes sinais refletem a atividade pro-tumorigénica das citocinas, células imunológicas e vasos sanguíneos no TME [40].

A primeira relação entre inflamação e cancro surgiu há mais de 150 anos [2], [40].

A inflamação é um fenómeno biológico e evolutivo em resposta a estímulos nocivos [2]. A ausência de resolução deste processo inflamatório inicial leva a este estado anormal com longa duração, a inflamação crónica [2].

Quando cronicamente desregulada, a inflamação pode aumentar o risco de desenvolvimento de tumores como cancro colorretal, carcinoma hepatocelular e tumores gástrico, esofágico e pancreático, entre outros [2].

A presença de inflamação causa tumorigenese mantida e, a inflamação orgânica pré-tumoral pode aumentar o risco de carcinogénese através da promoção de mutações genéticas, supressão da resposta imune anti-tumoral, estimulação da proliferação celular e promoção da angiogénese [2], [33], [34], [38], [41]. Assim, a inflamação apresenta um papel significativo no desenvolvimento e progressão tumoral [18]. A relação entre a inflamação crónica e o cancro é complexa e multifacetada [42].

Esta inflamação cria um microambiente pró-oncogénico que sustenta a progressão tumoral através da acumulação de mutações genéticas, crescimento, invasão e metastização que são, por sua vez, promovidos pelos mediadores inflamatórios e células imunes [42].

O TME, com toda a sua complexidade, continua a ser um dos fatores críticos da biologia do cancro [2]. A inflamação crónica facilita o desenvolvimento e promoção do cancro, através de células inflamatórias como macrófagos e linfócitos e mediadores inflamatórios como citocinas e fatores de crescimento [43].

A inflamação num tecido pode surgir pela exposição a fatores predisponentes como fumo de tabaco e obesidade ou por uma disfunção imunológica [2], [33]. Desta forma, doenças metabólicas como a obesidade, são caracterizadas pela produção anormal de citocinas como fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), sobreexpressão de proteínas como o fator de estimulação de colónias granulócito-macróforo (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* - GM-CSF) e metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) e, infiltração de células imunes como macrófagos, neutrófilos e eosinófilos [38]. Estes criam um microambiente pro-

tumorigénico que acelera a progressão tumoral, estimula a angiogénese e reduz a sobrevivência dos doentes [38].

Por sua vez, a inflamação crónica é a primeira característica dos tecidos neoplásicos, estimando-se que cerca 15-20% de todos os casos de cancro sejam precedidos de inflamação crónica ou autoimunidade [2].

Desta forma, o estado inflamatório associa-se a fatores como instabilidade cromossómica e remodelação da matriz extracelular e, influencia os nichos de células estaminais [2]. Desta forma, a inflamação causa danos tecidulares e expõe as células estaminais a ambientes carcinogénicos [2]. Assim as zonas sob inflamação crónica podem representar focos preferenciais de metástases [2].

A composição e plasticidade do TME também são alterados pela inflamação [2].

Assim, as células malignas estimulam tanto o SI, como as células do estroma a produzir mediadores inflamatórios, promovendo a inflamação crónica de forma cíclica [2]. Nos tecidos tumorais a indução da resposta imunológica inata e adaptativa relaciona-se com a cicatrização de feridas, estimula a sobrevivência de células tumorais, angiogénese e extravasamento de células neoplásicas para a circulação [33].

A inflamação crónica pode gerar espécies reativas aos oxigénio e nitrogénio que, por sua vez, levam a stress oxidativo e dano no DNA [42]. Este dano pode resultar nas mutações em genes envolvidos no crescimento celular e proliferação, aumentando o risco de transformação oncogénica [42].

Os mediadores inflamatórios também podem perturbar os mecanismos de reparação do DNA, destruindo a capacidade das células corrigirem as mutações e manterem a estabilidade genómica [42]. Esta disrupção leva à acumulação de erros genéticos e mutações oncogénicas ao longo do tempo [42]. Estes mediadores no TME podem promover a evasão imune das células cancerígenas, permitindo-lhes escapar à vigilância e eliminação imunológicas [42].

As citocinas inflamatórias e fatores de crescimento libertados durante a inflamação crónica podem estimular a proliferação celular e sobrevivência [42]. Esta estimulação do crescimento celular pode aumentar a probabilidade de aquisição de mutações

oncogénicas e conduzir à tumorigenese [42]. A produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF e as interleucinas, podem criar um microambiente favorável ao crescimento tumoral [41].

Por outro lado, o fator nuclear kappa B (NF- κ B) é um dos principais reguladores da inflamação associada ao cancro [2], [41], [43]. Este fator regula o SI e a transformação celular maligna e, quando ativado de forma aberrante associa-se a ativação de células tumorais, crescimento e agressividade [2].

A ativação de vias de sinalização inflamatórias pode ativar de forma mantida as vias oncogénicas que podem levar à transformação celular e desenvolvimento tumoral [42].

A via PI3K/AKT/mTOR apresenta-se frequentemente desregulada no cancro [44]. A ativação desta via leva à captação de glicose, glicólise e síntese proteica que favorecem os requisitos metabólicos das células neoplásicas [44]. Também a via MAPK/ERK está envolvida na transmissão de sinais extracelulares para o núcleo de forma a regular a expressão genética e, a sua desregulação promove a proliferação celular, sobrevivência e metastização [44]. Por outro lado, a via da proteína cinase ativada AMP (AMPK) atua como sensor da energia celular e auxilia na manutenção da homeostase da energia celular [44]. A sua ativação pode inibir as vias anabólicas inibitórias e promover os processos catabólicos para repor o balanço energético das células tumorais [44]. A ativação da via fator induzível por hipoxia 1 (HIF-1) realiza-se com valores baixos de oxigénio no TME [44]. Assim, o HIF-1 regula a expressão dos genes envolvidos no metabolismo da glicose, angiogenese e metastização, promovendo a sobrevivência das células tumorais sob condições de hipoxia [44]. A desregulação da via Wnt/ β -catenina associa-se à promoção da proliferação celular, invasão e capacidade estaminal, influenciando a reprogramação metabólica das células neoplásicas [44].

Assim, também a hipoxia tecidual é um marco da inflamação crónica, com estimulação da angiogenese e causando heterogenicidade celular [2], [38].

Os mediadores inflamatórios libertados na inflamação crónica podem alterar os mecanismos de reparação do DNA levando à acumulação de mutações que contribuem para o desenvolvimento de cancro [42], [43].

Várias doenças inflamatórias imunomediadas, quando descontroladas podem levar a cancro, o que realça a relação entre inflamação e cancro [42]. A DPOC pode resultar da exposição prolongada ao fumo de tabaco, caracterizando-se pela inflamação crónica pulmonar que, por sua vez, é também um fator de risco para o desenvolvimento de cancro pulmonar [2]. Como esta patologia, outras como a doença de Chron e a colite ulcerosa as quais apresentam um padrão de inflamação crónica têm maior risco de cancro colorretal [2], [42], [43]. Estas doenças inflamatórias envolvem a presença de múltiplas células imunes, células epiteliais, células estromais, citocinas e quimiocinas no seu microambiente, promovendo o aparecimento de alterações genéticas e epigenéticas nas células normais [38].

Também a inflamação crónica causada por infeções persistentes com vírus, bactérias ou outros microrganismos criam um ambiente pró-tumorigénico [38]. Assim, infeções com vírus da hepatite B (HBV), hepatite C, papilomavirus humano (HPV) e o Epstein-Barr (EBV) foram relacionados com o carcinoma hepático, cervical e nasofaríngeo [38]. Estas infeções parecem conduzir a alterações genéticas e epigenéticas nas células normais promovendo a carcinogénese [38]. As infeções e inflamação crónica contribuem, desta forma, para 25% de todos os cancros humanos [40]. Assim, também os tumores induzidos por infeções constituem um exemplo desta interação entre a inflamação e o cancro e constituem a quarta principal causa de morte globalmente [2], [38].

Por fim, a inflamação no TME também constitui uma potencial estratégia terapêutica [18], [42].

Diversos estudos descreveram a relação entre inflamação e cancro [45]. Estes mostraram que a inflamação é um dos fatores que promove a ocorrência e desenvolvimento de cancro e, indicadores como neutrófilos, linfócitos e plaquetas podem promover a proliferação, invasão e metastização das células tumorais [18], [45].

A imunoterapia, com os ICI, visa aumentar a resposta imune anti-tumoral através da modulação do meio inflamatório da neoplasia [18]. Assim, as terapêuticas que atuam na inflamação e cancro, agindo nas vias de sinalização comuns, podem ter potencial no tratamento de ambas as condições [42].

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (COX2) foram identificados como potenciais agentes terapêuticos tanto para a inflamação como para o cancro [42]. Estes fármacos podem inibir as vias inflamatórias e reduzir o risco de desenvolvimento de cancro [42]. Adicionalmente, a administração de AINEs relaciona-se com um risco mais baixo de desenvolvimento de vários tumores e mortalidade reduzida, demonstrando o papel da inflamação na transformação neoplásica [33].

Alguns anti-inflamatórios, como o diclofenac e sulindac, demonstraram remodelar o ambiente imune tumoral, melhorando a eficácia das terapias de bloqueio do *checkpoint* imune [33], [42].

Atualmente sabe-se que há uma relação causal entre a inflamação e a carcinogénese e estima-se que até 20% das mortes por cancro estejam relacionadas com a reação inflamatória [33].

A inflamação também pode contribuir para a resistência ao tratamento no CPC, sendo que a inflamação associada à neoplasia pode promover a resistência à quimioterapia, terapêuticas dirigidas e imunoterapia [18].

Portanto, torna-se crucial compreender esta relação entre inflamação e o cancro.

Células inflamatórias e o seu papel na neoplasia

Alterações na homeostase tecidual conduzem ao recrutamento de células imunes primariamente da medula óssea como monócitos, neutrófilos e células derivadas de monócitos e, secundariamente dos tecidos linfoides [46]. As células

inflamatórias recrutadas ou amplificadas localmente passam por um processo de ativação, diferenciação e polarização de acordo com as pistas do TME [46].

O TME contém então células do SI inato (macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células supressoras derivadas da mielóide, células dendríticas e células *natural killer* (NK)) e do SI adaptativo (linfócitos B e T), além das células tumorais e estroma envolvente (fibroblastos, células endoteliais, perícitos e células mesenquimatosas) [37].

Estas células, incluindo as CTCs comunicam através do contacto célula-célula ou pela produção de citocinas e quimiocinas e atuam de forma autócrina ou parácrina para controlar e modular o crescimento tumoral [37], [47]. Estas interações são cruciais para a sobrevivência das CTCs e progressão metastática [47].

O microambiente na inflamação crónica é predominantemente composto por macrófagos [48]. Estes juntamente com os linfócitos geram elevados níveis de ERO e espécies reativas de nitrogénio de forma a combater possíveis infeções [48]. Contudo, no contexto de dano tecidual contínuo e proliferação celular, a persistência destes agentes celulares pode ser deletéria [48]. Estes podem produzir agentes mutagénicos que reagem com o DNA causando mutações [48]. Os macrófagos e linfócitos T podem ainda libertar TNF- α e fatores inibitórios da migração macrofágica que exacerbam o dano do DNA, perpetuando o processo tumoral [48].

As células inflamatórias na neoplasia devem ser geneticamente estáveis e são menos suscetíveis ao desenvolvimento de resistências medicamentosas, sendo assim um potencial alvo terapêutico para o tratamento do cancro [40].

O hemograma representa o método *standard* utilizado para avaliação dos doentes com CP antes do início da terapêutica sistémica [10]. Alguns parâmetros deste teste, como as plaquetas, neutrófilos e linfócitos servem como marcadores da resposta inflamatória e participam na resposta imune contra as células tumorais [10].

Em seguida apresentam-se, de forma não exaustiva, os papéis de alguns tipos de células no processo tumoral.

Células do microambiente tumoral (TME)

A relação entre as células endoteliais e CTCs é relevante para a saída destas últimas dos vasos sanguíneos e invasão dos tecidos à distância na formação de metástases [47], [49].

Os fibroblastos associados ao cancro (CAFs) são células do estroma presentes no microambiente tumoral e, a sua interação com as CTCs pode influenciar o potencial metastático, bem como, contribuir para a formação de meios que sustentam a metastização [47], [49].

Macrófagos

Os macrófagos apresentam um papel complexo no TME do CP, com funções anti-tumorais e pro-tumorigénicas [20], [21]. Os macrófagos associados ao tumor (TAMs) podem exibir diversos fenótipos incluindo os M1 com propriedades anti-tumorais e os M2 que promovem o crescimento neoplásico e supressão imune [20], [21].

A polarização macrofágica para o fenótipo tumoral M2 parece ser estimulada por um ambiente hipóxico que, como previamente mencionado, é considerado como um marco da inflamação crónica [2].

Os TAMs são a maior componente de células imunes presentes no infiltrado celular do CP primário ou metastático [21]. Estes macrófagos produzem citocinas e fatores de crescimento aquando da interação com as células tumorais, alterando o microambiente [21], [49]. Estes fatores podem influenciar o comportamento de outras células imunológicas, como as células T, e influenciar a resposta imune anti-tumoral [49].

Os TAMs podem interagir com outras células imunológicas como as células T e NK no TME influenciando a resposta imunológica ao cancro [21]. Os macrófagos M2 parecem ainda associar-se a fenómenos como a proliferação celular, migração, metastização, angiogénese e evasão imune [20], [21], [49]. OS TAMs M2 também suprimem as respostas anti-tumorais através da inibição da função das células T e promoção de um microambiente imunossupressor [20]. Assim, estes contribuem para a

evasão imune através da promoção da atividade de células T reguladoras (Treg) e inibindo as funções das células T citotóxicas [20].

Os macrófagos associados ao tumor criam um nicho pré-metastático que sustenta a sobrevivência e crescimento das CTCs, favorecendo então a invasão e disseminação tumoral [20], [47], [49].

Além disso, as CTCs também podem influenciar a diferenciação das células mieloides, como monócitos e macrófagos, suportando a sua sobrevivência e imunorresistência em circulação [47].

Níveis elevados de TAMs no TEM relacionam-se com piores desfechos dos doentes, o que evidencia a relevância da polarização fenotípica macrofágica no cancro [20]. Existem ainda estudos que identificaram marcadores como a expressão de CD68 nos macrófagos e os correlacionaram com a sobrevivência dos doentes no CP [21].

Plaquetas

As plaquetas influenciam significativamente a metastização através da indução da transição epitélio-mesenquimosa e aumento da permeabilidade vascular [10]. Estas também afetam a angiogênese tumoral e protegem as células tumorais contra a atividade das células NK [10].

As plaquetas interagem com as CTCs, com promoção deste processo de metastização, através da proteção das células tumorais circulantes da vigilância imunológica e forças de cisalhamento [9], [47], [50].

Leucócitos

No século XIX, Virchow observou leucócitos nos tecidos tumorais, nomeadamente na inflamação crónica predisponente para o desenvolvimento de neoplasias [33], [40], [48]. O mesmo autor sugeriu então que a carcinogénese se relaciona com a infiltração linforeticular no tecido inflamado e que a disseminação depende da vascularização do tumor [33], [40], [48].

Linfócitos

A interação entre as CTCs e linfócitos no microambiente circulante pode influenciar a resposta imune contra as células tumorais e potencialmente influenciar a progressão metastática [47].

A densidade de TILs é uma medida que consegue medir a inflamação local e, associa-se a prognósticos favoráveis em múltiplos cancros [21], [38]. Estes TILs correspondem a células imunes, e relacionam-se, portanto, à resposta imunitária que pode ser benéfica para o doente [38]. Uma elevada densidade de TILs pode levar ao reconhecimento das células tumorais e aumenta a sua sensibilidade aos fármacos inibidores de *checkpoint* imune [51].

Por sua vez, a inflamação pode conduzir à imunodepressão que permite que as células oncológicas evadam o sistema imunitário e proliferem sem passagem nos *checkpoints* imunes [43]. Esta imunossupressão ocorre por vários mecanismos incluindo o recrutamento de células T reguladoras, células supressoras derivadas das mieloides e sobreexpressão de moléculas de *checkpoint* imune [43].

Os linfócitos T são um componente crítico do SI adaptativo, com diversas funções na vigilância imune, resposta a patógenos e imunidade tumoral [21]. As células T CD4+, ou células T *helper*, apresentam um papel central na coordenação das respostas imunológicas através da secreção de citocinas que ativam outras células imunes [21]. Estas estão envolvidas no auxílio às células B para produção de anticorpos e ativação das células T CD8+, ou citotóxicas [21]. As células T citotóxicas são responsáveis por matar diretamente as células infetadas ou anormais, incluindo as células tumorais, pelo que apresentam um papel relevante na biologia do cancro [21]. A exposição prolongada a antigénios no TME pode conduzir à exaustão das células T, caracterizada pela redução da sua função efetora e aumento dos recetores inibitórios [21], o que pode ser deletério em doentes com cancro.

As células T produzem ainda diversas citocinas as quais regulam as respostas imunes) [21]. Por exemplo, as células T *helper* 1 (Th1) secretam interferão-gama (IFN- γ) para aumentar a imunidade anti-tumoral, enquanto as células T reguladoras (Tregs) produzem citocinas imunossupressoras como interleucina-10 (IL-10) [21].

Níveis elevados de linfócitos no TME são benéficos para a indução da lise e apoptose nas células tumorais, inibindo a proliferação e metastização das células neoplásicas [52]. Contrariamente, a linfopenia revelou associar-se ao pior prognóstico nos doentes oncológicos [52]. A linfopenia causa neutropenia, a qual indiretamente reduz a sensibilidade à radioterapia [50]. Esta linfopenia pode ainda refletir um baixo número de linfócitos CD4+ resultando numa resposta ao cancro mediada por linfócitos mais fraca [50].

Em contrapartida, as células *natural-killer* apresentam funções na vigilância imune contra as células oncológicas, incluindo as CTCs [47].

Estes linfócitos fazem parte da resposta imunológica contra as células tumorais [21]. As células NK infiltram os tumores pulmonares e influenciam a sua progressão e prognóstico [21]. Estas células podem ainda exercer as suas funções nas células-alvo neoplásicas através da libertação das perforinas e granzimas que induzem a apoptose das células malignas [21]. Contudo, estudos demonstraram que estes linfócitos podem estar alterados no CP, levando a redução da sua citotoxicidade contra as células tumorais [21].

O TME no CP também pode modular a função das células NK através de fatores imunossupressores como fator de crescimento tumoral β (TGF- β) e interação com outras células imunes como as *Tregs* [21].

Monócitos

Os monócitos são parte integrante do SI inato e também interagem com as CTCs podendo influenciar a progressão tumoral [21], [47]. Estas células imunes podem ser recrutadas para o TME onde se diferenciam em TAMs, os quais interagem com as CTCs e contribuem para a progressão tumoral e metastização [47].

Assim, os TAMs derivados de monócitos podem exibir funções pró-tumorigénicas [47]. Os monócitos e TAMs podem modular a resposta imunológica contra as CTCs através de um TME imunossupressor que facilita a sobrevivência e disseminação das células tumorais [47].

Os infiltrados inflamatórios linfocíticos/monocíticos no TME podem associar-se a inibição tumoral e melhor prognóstico [40].

Neutrófilos

Os neutrófilos são considerados como um *hallmark* da inflamação e encontram-se frequentemente de forma abundante no microambiente intratumoral [53]. Estas células também apresentam efeitos pro e anti-tumorais no TEM [54].

Os neutrófilos (leucócitos polimorfonucleares) são as primeiras células imunes a entrar numa área de lesão e removem os microrganismos, bem como, os detritos celulares [40]. O cancro é considerado como uma lesão que não melhora, atraindo mais células e passando por mecanismos de regeneração tecidual [40]. Uma falência na resolução dos mecanismos de inflamação, incluindo a remoção dos detritos, pode levar à carcinogénese [40].

Como células do inflamatórias do SI, os neutrófilos expressam recetores de quimocinas que são atraídas pelos seus ligandos para que estes infiltrem o microambiente tumoral [53]. Assim, estas células parecem ter um papel preponderante na iniciação tumoral, promoção do crescimento e desenvolvimento de metástases [19], [53].

As células neutrófilicas recrutadas para o TME encarregam-se da iniciação do tumor através da libertação de espécies reativas de oxigénio (ERO), espécies reativas de azoto e protéases [53]. O aumento de neutrófilos promove ainda a libertação de fatores inflamatórios como o fator de crescimento endotelial (VEGF), interleucina-8 (IL-8), interleucina-16 (IL-16) e a produção de várias protéases [50]. Estas citocinas inflamatórias produzidas no TME promovem o desenvolvimento e progressão tumorais [50].

Assim, os neutrófilos facilitam o crescimento tumoral através da promoção da angiogénese, uma vez que a depleção neutrofilica suprime a formação de vasos [53]. As redes extracelulares produzidas pelos neutrófilos são protetoras e importantes para que os neutrófilos isolem as células tumorais [53]. Os neutrófilos promovem a proliferação de células tumorais através da secreção de ERO para inibir células T CD8+ [53]. Os

neutrófilos facilitam a adesão e fixação das células tumorais em órgãos à distância através da libertação de proteases e fatores de crescimento séricos como o VEGF [10]. Estas células neutrófilicas promovem ainda a metastização através da supressão da função células NK, aumentando a extravasão de células tumorais e interagindo diretamente com as CTCs para a progressão no ciclo celular e aceleração do processo de cultivo ou sementeira [47], [53]. Assim, através da libertação de mediadores inflamatórios como a arginina, precursora do monóxido de azoto, os neutrófilos promovem o crescimento tumoral e metastização [9].

Num estadio mais tardio de doença interagem com células tumorais circulantes para a promoção do ciclo celular e acelerar a sua sementeira [53]. As redes extracelulares neutrofílicas também induzem a migração celular e os neutrófilos promovem as metástases através do contato direto com as células tumorais [53].

Assim, os neutrófilos demonstram ter um papel multifacetado no contexto do desenvolvimento tumoral [53].

Neutrófilos infiltrados no tumor demonstraram contrariar as terapêuticas anti-VEGF no cancro colorretal metastático, contribuindo para a resistência a esta terapêutica [53]. Assim, a presença destas células no TME tem impacto na eficácia de tratamentos anti-angiogénicos [53]. Estas células também participam nas redes de sinalização parácrina que promovem resistência a estas terapêuticas anti-angiogénicas [53].

Uma infiltração elevada de células da imunidade inata no tumor, como macrófagos e neutrófilos relaciona-se com um aumento da angiogenese e pior prognóstico [40]. Vários estudos demonstraram também que uma contagem neutrofílica elevada ou uma elevada razão neutrófilo-linfócito (NLR) indicam um fenótipo oncológico mais agressivo e pior prognóstico em doentes com CP [19], [54].

Em síntese, pode-se afirmar que a expressão dos vários mediadores e moduladores imunes, bem como, a abundância e estado de ativação dos diversos tipos

celulares no TME ditam o balanço entre a inflamação promotora do tumor e a imunidade anti-tumoral [37].

Adicionalmente, podem calcular-se várias fórmulas simples através de combinações de parâmetros hematológicos do hemograma para extrapolação de informações relativamente ao estado ou prognóstico dos doentes [10].

Índices hematológicos

Os índices inflamatórios derivam da contagem de células sanguíneas, particularmente leucócitos e os seus subtipos, plaquetas e outros parâmetros clínicos [55]. Estes índices são usados para representar a resposta inflamatória alterada em várias áreas médicas como no cancro [55]. No contexto oncológico, assim, os índices inflamatórios podem indicar uma condição pró-inflamatória que afeta a resposta imunológica ao cancro ao capturar o estado de inflamação sistémica e o seu impacto no TME, função imunológica celular e progressão cancerígena [55].

Vários parâmetros hematológicos como os leucócitos, albumina e PCR e índice de massa corporal (IMC) são biomarcadores uteis, convenientes e económicos de patologias como o cancro [56]. Contudo, neste trabalho, iremos apenas abordar alguns marcadores hematológicos do hemograma, que se demonstraram relevantes no estudo da patologia oncológica em estudos anteriores.

Assim, alguns dos índices inflamatórios mais estudados são as razões neutrófilo-linfócito (NLR), plaqueta-linfócito (PLR) e o índice sistémico imunidade-inflamação (SII), tendo sido aplicados em oncologia, incluindo no cancro do pulmão [55], [57]. Estas ferramentas ajudam a prever os desfechos clínicos e a orientar as decisões terapêuticas [55], [57]. Estes rácios refletem o estado pró-inflamatório dos doentes e a resposta imunológica sistémica à inflamação relacionada com o cancro (marcador da iniciação e progressão neoplásica) [58].

Estes índices podem ser avaliados através dos hemogramas de doentes [55], sendo desta forma, reprodutíveis e sem custos adicionais [58], tal como realizado neste estudo.

Rácio Neutrófilos-linfócitos (NLR)

O NLR surgiu como potencial biomarcador do prognóstico oncológico, com particular interesse devido à sua acessibilidade e cálculo simples através do hemograma dos doentes [59]. Este índice foi extensivamente estudado como indicador de prognóstico [10].

O NLR reflete o balanço entre a contagem de neutrófilos e linfócitos e é considerado como marcador da inflamação sistémica e resposta imune [9], [54], [56].

A monitorização dos valores de NLR fornece informações relevantes relativas ao estado inflamatório e potencial resposta à terapêutica nos doentes oncológicos [56].

O cálculo deste rácio é [56], [57], [60]:

$$NLR = \frac{\textit{Contagem de neutrófilos}}{\textit{contagem de linfócitos}}$$

Rácio derivado de Neutrófilos-linfócitos (dNLR)

O dNLR é um potencial biomarcador da inflamação sistémica, compreendendo uma variação do anterior (NLR), estudado pelo seu potencial enquanto indicador de prognóstico nos doentes tratados com ICI [61].

O rácio derivado de NLR é calculado da seguinte forma [10], [58]:

$$dNLR = \frac{\textit{Contagem de neutrófilos}}{\textit{Contagem de linfócitos}} - \textit{contagem de neutrófilos}$$

Rácio Plaquetas-Linfócitos (PLR)

O PLR é outro marcador de inflamação sistémica que relaciona as plaquetas com os linfócitos sanguíneos [9], [54].

Uma vez entrando na corrente sanguínea, as células tumorais encontram plaquetas que se agregam na sua superfície formando agregados que protegem as CTCs das células imunológicas [9].

O cálculo deste indicador é feito da seguinte forma [56], [60]:

$$PLR = \frac{\textit{Contagem de plaquetas}}{\textit{Contagem de linfócitos}}$$

Rácio Linfócitos-Monócitos (LMR)

O LMR, calculado a partir das contagens de linfócitos e monócitos, representa a imunidade anti-tumoral e a carga neoplásica [62]. Este é um marcador menos estudado que os anteriores, contudo foi identificado como indicador de prognóstico em algumas neoplasias [62]. Também se pensa que este marcador possa refletir o estado imune do doente, assumindo-se como um preditor do efeito terapêutico de fármacos como os ICI [62].

LMR calcula-se de acordo com a fórmula [10], [17]:

$$LMR = \frac{\textit{Contagem de linfócitos}}{\textit{Contagem de monócitos}}$$

Rácio Monócitos-Linfócitos (MLR)

Por sua vez, o MLR representa o nível relativo de monócitos e linfócitos periféricos e apresenta valor prognóstico [63], [64].

O cálculo de MLR é [64]:

$$MLR = \frac{\textit{Contagem de monócitos}}{\textit{Contagem de linfócitos}}$$

Índice Imunidade para Inflamação Sistémica (SII)

Este índice composto considera os neutrófilos, plaquetas e linfócitos, traduzindo uma avaliação abrangente da inflamação e estado imunológico [45], [54].

O SII é um parâmetro que tem sido crescentemente utilizado enquanto marcador prognóstico no cancro [10]. Vários estudos demonstraram que este biomarcador reflete o balanço entre resposta inflamatória e resposta imunológica em doentes oncológicos [45], [50].

O seu cálculo é feito através da seguinte fórmula [10], [45], [56], [57], [60]:

$$SII = \text{Contagem plaquetária} \times \frac{\text{Contagem de neutrófilos}}{\text{Contagem de linfócitos}}$$

Valor de inflamação pan-imune (PIV)

O PIV inclui todas as células inflamatórias do sangue periférico e, reflete desta forma, a interação complexa entre o cancro e a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro [65].

O PIV também pode ser considerado como marcador prognóstico em doentes oncológicos, como os indivíduos com CP [17], [65].

O seu cálculo é [17], [52]:

$$PIV = \frac{(\text{Neutrófilos} \times \text{Plaquetas} \times \text{Monócitos})}{\text{Linfócitos}}$$

Índice de resposta inflamatória sistémica (SIRI)

O SIRI é um biomarcador que reflete o balanço entre a imunidade e inflamação do doente [66]. Este índice é utilizado como indicador da sobrevivência prevista em várias neoplasias [66].

Este calcula-se da seguinte forma [17], [57], [66]:

$$SIRI = \frac{\text{Contagem de neutrófilos} \times \text{Monócitos}}{\text{Contagem de linfócitos}}$$

Associação das razões hematológicas com cancro

Numa visão tradicional, o cancro define-se como uma doença celular autónoma iniciada por alterações genéticas, com seleção dos clones malignos de crescimento rápido [40]. Contudo, à luz do conhecimento atual admite-se que esta doença também requiera um microambiente tecidual propício, com células imunes como monócitos/macrófagos, neutrófilos e linfócitos, células endoteliais, perícitos, fibroblastos e células estaminais tumorais [40].

A associação entre inflamação e progressão tumoral sugere ainda o potencial dos neutrófilos associados ao tumor, ou neutrófilos no infiltrado neoplásico, como marcadores de prognóstico [59], estando estes representados em vários índices inflamatórios.

Inicialmente o NLR foi reconhecido pela sua associação com a inflamação sistêmica em doentes críticos [59]. A sua elevação relacionou-se ainda com uma diversidade de efeitos e com um pior prognóstico dependendo da localização tumoral em várias meta-análises [59]. Este indicador revelou-se ainda útil na identificação de doentes com cancro da mama, colorretal, gástrico ou carcinoma hepatocelular, associado também a um pior prognóstico [10].

Os valores de NLR também foram descritos como tendo relevância prognóstica em tumores como o CNPC, carcinoma esofágico e neoplasias pélvicas [9]. Os mesmos autores afirmam que este indicador apresenta uma boa sensibilidade e especificidade, embora nos resultados calibrados do seu trabalho, o NLR apresente um baixo desempenho preditivo [9]

Adicionalmente estudos demonstraram a associação entre um NLR elevado e o desenvolvimento de metástases cerebrais em doentes com CPC sem irradiação profilática do crânio [64].

Em indivíduos com CNPC, o NLR marcadamente elevado, associa-se a uma redução da OS, com aumento da mortalidade aparente nos primeiros meses de imunoterapia [10]. Um NLR elevado relaciona-se também com piores resultados em doentes sob imunoterapia, como o bloqueio de PD-1 [56]. Assim, vários estudos associaram um elevado NLR a pior prognóstico e sobrevivência inferior em vários cancros, incluindo o CP [56], [57].

Por outro lado, a análise de Yang e colegas relacionou os valores de dNLR pré-tratamento com a sobrevivência global (OS) [61]. Este índice é um indicador de prognóstico negativo nos doentes com CNPC sob tratamento com ICI, podendo desta forma, ser considerado como biomarcador importante no seu prognóstico [61].

O PLR foi igualmente referido como marcador independente de prognóstico em doentes com cancro ovárico, sendo que quanto maior este valor, pior o prognóstico das doentes com esta neoplasia [9].

Como mencionado anteriormente, a inflamação e resposta imunológica apresentam um papel importante no desenvolvimento tumoral, vigilância imune e resposta terapêutica [64]. Assim, os índices inflamatórios que utilizam componentes hematológicos, como o NLR ou o PLR, refletem a progressão tumoral [64].

Alterações nos valores de NLR e PLR podem ainda ser complementares na previsão diagnóstica do CNPC [9], [67]. Os NLR e PLR podem ser utilizados como preditores do desempenho a curto-prazo dos doentes com cancro gástrico avançado a receber imunoterapia [9]. Estes marcadores de inflamação sistémica demonstraram um papel relevante na avaliação da progressão e prognóstico dos doentes com CP [8], [41].

Assim, diversos trabalhos sobre marcadores hematológicos refletem a reação imune e o estado inflamatório nos doentes [60]. Adicionalmente, os resultados da análise realizada por Liu e colegas em 2019, confirmam ainda que o NLR e PLR pré-tratamento são fatores prognósticos de CNPC e, valores baixos destes índices associam-se a melhores resultados terapêuticos dos ICI [60].

A variação dinâmica de marcadores inflamatórios, como NLR e PLR, ao longo do tempo e de acordo com o tratamento instituído pode fornecer informações importantes sobre a resposta do hospedeiro ao tumor e o impacto no prognóstico dos doentes com carcinoma da laringe e hipofaringe [41].

Por sua vez, o LMR foi inicialmente identificado em neoplasias hematológicas enquanto preditor de prognóstico [62]. Contudo, com a evolução das investigações, este indicador relacionou-se positivamente com melhores prognósticos em tumores sólidos como o CP, cancro gástrico, neoplasia da mama e melanoma [62]. No seu trabalho, Wang e colegas concluíram que o valor de base de LMR nos doentes sob terapêutica com ICI se associa positivamente com uma melhor taxa de controlo da doença, OS e PFS [62].

O MLR é um indicador de diagnóstico nos doentes com cancro colorretal, neoplasia gástrica e tumores endometriais não-endometrioides [68]. Adicionalmente, o MLR parece associar-se com a iniciação e progressão do cancro gástrico [39], [68] e, pode ser utilizado como marcador preditivo do prognóstico funcional e OS nos gliomas [68], [69].

Também no seu trabalho, Qiu e colegas demonstraram que a localização tumoral e o MLR se correlacionam com a OS nos doentes com CPC e metastização cerebral [64].

Uma redução no MLR parece associar-se significativamente com os efeitos positivos da monoterapia com nivolumab, sugerindo que este biomarcador seja útil na previsão do benefício para a sobrevivência da terapêutica com ICI nos doentes com CNPC avançado [67]. Este biomarcador associa-se significativamente com uma prolongada PFS nos doentes com expressão PD-L1 [67]. Um valor inferior de MLR relaciona-se com melhores resultados terapêuticos nos doentes com CNPC no estadio IIIB-IV, tratados com combinação de um inibidor PD-1 e quimioterapia [67]. Assim, alterações neste biomarcador podem apresentar um valor preditivo nas populações com expressão de PD-L1 [67].

O estudo de Qiu e colegas em 2022 concluiu que doentes CPC com um NLR elevado e um MLR diminuído apresentam uma baixa sobrevivência livre de metástases cerebrais [64].

O SII também atingiu bons resultados na previsão do prognóstico de cancro colorretal, carcinoma cervical, tumores pancreáticos e outras neoplasias malignas [10], [45]. Adicionalmente, várias meta-análises demonstraram que este biomarcador prevê o prognóstico em diversas malignidades incluindo o CP [8], [10], [45]. Um elevado SII também é um fator independente de prognóstico adverso nos doentes com CPC no estadio limitado [60], [68]. No CP de estadio precoce, um SII elevado pré-operatório associa-se a maiores taxas de recorrência e menor tempo até esta recaída, o que indica um fenótipo de doença mais agressiva nos doentes com CNPC não operável [10].

Por sua vez, nos doentes com CNPC avançado de estadio III tratados com quimiorradioterapia, um valor elevado de SII relaciona-se com uma menor taxa de

resposta objetiva [10]. No CNPC metastático associado a mutação EGFR, os marcadores NLR, PLR, LMR e SII correlacionam-se significativamente com o prognóstico dos doentes [50].

Os SII, NLR e PLR também se associam com o prognóstico dos doentes com CNPC metastático tratados com nivolumab em segunda linha ou como tratamento para doença refratária [60].

O SIRI também provou ser um marcador eficaz na previsão da sobrevivência de doentes oncológicos [66]. Contudo, existem poucos estudos relativamente a este indicador que, foi reportado como fator independente de prognóstico em doentes com CP após cirurgia toracoscópica [66].

Logo após o seu desenvolvimento, tanto o SII como o SIRI demonstraram um enorme poder prognóstico [57].

O PIV demonstrou-se útil enquanto indicador de prognóstico em vários trabalhos acerca da patologia oncológica [17], [52]. Este indicador foi reportado ainda como sendo melhor preditor do prognóstico relativamente a outros indicadores como NLR, PLR e MLR [52].

Objetivos

Neste estudo piloto pretende-se estudar o estado inflamatório sistémico em doentes com carcinoma do pulmão através da análise dos índices inflamatórios sistémicos, obtidos dos hemogramas de rotina, em particular do leucograma e trombocitograma.

Materiais e Métodos

Seleção de dados/doentes (e seus hemogramas)

Durante um período de cerca de 10 meses, entre Janeiro e Novembro de 2023, foram recolhidos os hemogramas de rotina de doentes diagnosticados e seguidos no IPO de Lisboa por carcinoma do pulmão.

No estudo foram igualmente selecionados doentes de ambos os sexos, caucasianos, europeus e com idades compreendidas entre 34-83 anos. Foram também recolhidos dados acerca do comportamento tabágico (fumador, não fumador ou ex-fumador) e a carga tabágica nos fumadores.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do IPO de Lisboa.

Toda a colheita de dados para o desenvolvimento deste estudo piloto foi realizada e gentilmente cedida pela Dra. Telma Sequeira.

As análises sanguíneas foram executadas e obtidas com o apoio do Laboratório Joaquim Chaves Saúde.

Análise hemogramas: rácios

Os rácios inflamatórios foram calculados, de acordo com as fórmulas apresentadas na revisão do tema deste estudo, através da análise dos hemogramas recolhidos e criação de uma base de dados em que consta cada linhagem celular.

Assim, foram geradas folhas de Microsoft Office Excel com fórmulas otimizadas de calculo para cada um dos rácios e ilustração gráfica da tendência da amostragem.

Estatística

Para todos os dados demográficos obtidos nesta amostra calcularam-se medidas como a média e desvio-padrão (σ) com apoio do Microsoft Excel versão 16.82.

Apesar do baixo número de amostras (n), realizou-se uma análise estatística para um nível de significância (α) de 0,05. Para esta análise dos dados utilizou-se o software *IBM SPSS Statistics* na versão 29.0.2.0.

Neste realizou-se uma avaliação da normalidade para cada índice com o teste *Shapiro-Wilk* devido ao baixo número de amostras. Posteriormente e concordante com o resultado da normalidade para cada rácio, fizeram-se testes não paramétricos ou teste *T de student* para variáveis independentes de forma a obter uma comparação entre os grupos controlo e doentes com cancro do pulmão.

Posteriormente os dados foram apresentados graficamente em *box plot* com o auxílio dos softwares previamente descritos.

Resultados

Relativamente à amostra obtida, esta é composta por doentes de ambos os sexos, com distribuição similar entre os grupos e idades compreendidas entre os 45 e 74 anos. A amostra dos doentes com CP apresenta um maior número de indivíduos do sexo masculino. A média de idades também é ligeiramente superior nos doentes com CP, apesar do desvio-padrão neste grupo ser inferior relativamente aos controlos saudáveis (controlo $57,58 \pm 13,12$ vs. CP $61,30 \pm 6,94$).

Ambos os grupos apresentam indivíduos com comportamento tabágico, embora a maioria se concentre no grupo dos doentes com CP. Neste grupo também há mais ex-fumadores e menos não fumadores. Relativamente aos hábitos tabágicos, a carga tabágica em Unidades-Maço-Ano também parece ser superior no grupo dos doentes oncológicos, embora, mais uma vez, com um desvio-padrão inferior relativamente aos indivíduos saudáveis (controlo $41,67 \pm 33,29$ vs. CP $49,33 \pm 26,33$). Esta carga tabágica apresenta uma grande variação intragrupo, verificada pelos desvios-padrão superiores a 50% do valor da variável.

O estudo demográfico geral da amostra encontra-se representado na **Tabela 2**.

Tabela 2 Estatística dos dados demográficos da amostra analisada

	Controlos (saudáveis)	Doentes com cancro do pulmão
Amostra (n)	8 (44,44%)	10 (56,66%)
Sexo masculino	4 (50%)	7 (70%)
Sexo feminino	4 (50%)	3 (30%)
Idade média (anos)	57,58 ($\sigma=13,12$)	61,3 ($\sigma=9,64$)
Fumadores	1 (12,50%)	4 (40%)
Ex-fumadores	2 (25%)	5 (50%)
Não fumadores	5 (62,50%)	1 (10%)
Carga tabágica (UMA)	41,67 ($\sigma=33,29$)	49,33 ($\sigma= 26,32$)

Por sua vez, na maioria das análises dos índices inflamatórios para ambos os grupos, não se encontram valores estatisticamente significativos e verifica-se que, à exceção do LMR, todos estes parâmetros inflamatórios parecem ser mais elevados nos doentes com CP relativamente aos controlos saudáveis (**Figura 2, Tabela 3**).

Tabela 3 Resultados estatísticos de cada índice

¹ Teste T: as medidas estatísticas consideradas são: média \pm desvio-padrão

² Teste Mann-Whitney: as medidas estatísticas consideradas são: mediana; mínimo-máximo

	Controlos (saudáveis)	Cancro do pulmão	p value
NLR	4,56 \pm 4,05	7,44 \pm 7,79	0,36 ¹
dNLR	1,78; 1,08-5,99	2,44; 1,17-9,76	0,70 ²
PLR	189,40; 104,80-344,90	157,89; 77,64-629,81	0,83 ²
SII	1108,82 \pm 851,96	2349,64 \pm 2379,71	0,18 ¹
LMR	2,58; 1,31-7,91	2,63; 0,65-4,95	0,36 ²
MLR	0,39; 0,13-0,77	0,29; 0,15-0,83	0,70 ²
SIRI	1,59; 0,45-5,92	2,45; 0,67-28,04	0,20 ²
PIV	442,14;150,83-1202,66	544,38; 172,24-8074,43	0,17

Analisando o rácio NLR, verificam-se valores médios diferentes em ambos os grupos (controlo 4,56 vs. CP 7,44) com desvios-padrão bastante elevados em ambos os conjuntos de dados ($p\ value=0,36$). As medianas do controlo foram ainda de 2,65 no controlo e 4,05 no grupo oncológico. O valor mais elevado verificado é do grupo CP (24,80) e o mais baixo pertence ao grupo controlo (1,30).

Relativamente a dNLR a média dos doentes com CP também se sobrepõe à dos indivíduos saudáveis (controlo 2,76 vs. CP 3,89), com desvios-padrão altos em ambos ($p\ value=0,70$). As medianas foram igualmente distintas entre grupos (controlo 1,78 vs. CP 2,44). O valor mais elevado verificou-se no grupo CP (9,76) e o mais baixo nos controlos (1,08).

No índice PLR a média dos doentes (261,89) superou a dos controlos (205,87) com desvios-padrão de cerca de metade do valor médio ($p\ value=0,83$). Curiosamente, a mediana do grupo com cancro do pulmão é inferior à do grupo controlo (controlo 189,4 vs. CP 157,9). Tanto o valor máximo como o mínimo se observam nas amostras de doentes (629,81 e 77,64, respetivamente).

O SII é superior, em média, nos doentes com CP relativamente aos indivíduos saudáveis (controlo 1108,82 vs. CP 2349,64) com desvios-padrão pouco inferiores à totalidade destes valores médios ($p\ value=0,18$). Também a mediana dos controlos é inferior à dos doentes com CP (controlo 799,46 vs. CP 1050,28). Relativamente aos extremos dos dados, o valor mais elevado pertence ao grupo do CP (4836,92) enquanto o valor mais baixo pertence aos controlos (443,63).

Na análise do LMR verifica-se que este índice é, em média superior no grupo controlo comparativamente ao grupo de doentes com CP (controlo 3,88 vs. CP 2,61), sendo os desvios-padrão cerca de metade do valor médio de cada conjunto de dados ($p\ value=0,36$). Contudo, as medianas são semelhantes entre indivíduos saudáveis e com doença (2,60). No que respeita aos valores máximo e mínimo, o primeiro pertence aos controlos (7,91) e o segundo aos doentes oncológicos (0,65).

O MLR é, em média superior no CP (controlo 0,38 vs. CP 0,38) com desvios-padrão de cerca de 75% do valor médio de cada grupo respetivamente ($p\ value=0,70$).

As medianas de ambos os grupos também são idênticas (0,40). O valor máximo pertence ao CP (0,83) e o mínimo corresponde ao controlo (0,13).

Relativamente a SIRI, a média é superior no grupo dos doentes oncológicos relativamente aos indivíduos saudáveis (controlo 2,17 vs. CP 5,91), com desvio-padrão igual ou superior à média ($p\ value=0,20$). A mediana do grupo oncológico também supera a da amostra saudável (controlo 1,59 vs. CP 2,45). O valor máximo verifica-se no CP (28,04) mínimo é referente a uma amostra do controlo (0,45).

Nos índices MLR e SIRI verificam-se ainda *outliers* nas amostras.

Por último, a média do PIV é igualmente superior no grupo de CP relativamente aos sujeitos sãos (controlo 532,19 vs. CP 1977,56) com desvios-padrão iguais ou ligeiramente superiores à média do grupo ($p\ value=0,17$). A mediana é ainda inferior nos controlos relativamente aos doentes com neoplasia pulmonar (controlo 441,13 vs. CP 544,37). Também o valor mais elevado (8074,43) se encontra no grupo de CP e o mais baixo no grupo de comparação (150,83).

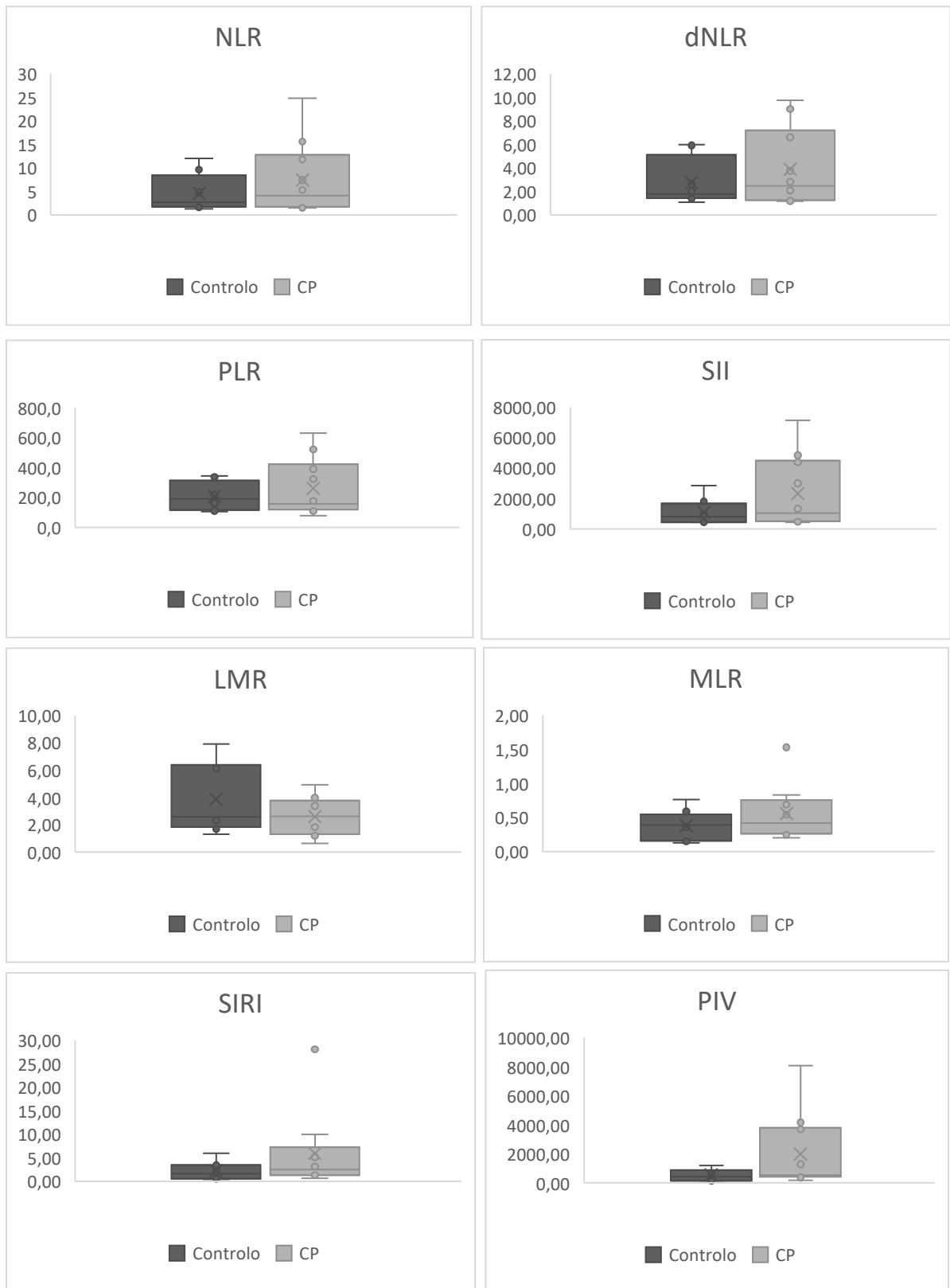


Figura 2 Representação gráfica em box plot dos valores de cada índice inflamatório no hemograma de indivíduos controlo e doentes com cancro do pulmão (CP).

A maioria dos doentes com CP foram diagnosticados com Adenocarcinoma pulmonar em diversos estadios. Adicionalmente, três destes doentes oncológicos, com doença nos estadios IVB (2) e IIIC (1) acabaram por falecer no decurso do estudo. Se associarmos de forma grosseira os valores dos índices com estes dados obtemos que:

- Os doentes cujo *outcome* incorreu em fatalidade apresentaram os valores mais elevados de NLR, dNLR, MLR e SIRI;
- Pelo menos uma das mortes se associou a um valor elevado de PLR, SII e PIV;
- O valor mais baixo de LMR, de entre ambos os grupos, também faleceu;
- O valor mais elevado de NLR, PLR e MLR nos doentes supera o valor mais alto dos controlos em cerca de duas vezes;
- Também o índice mais elevado no CP de SII é 2,5x superior ao valor mais alto dos indivíduos saudáveis;
- Quanto ao LMR, o valor mais baixo no grupo do CP é metade do valor mais baixo dos controlos;
- O valor mais alto de SIRI é cerca de cinco vezes superior ao valor mais elevado deste índice nos controlos;
- O PIV mais elevado dos doentes oncológicos é aproximadamente oito vezes superior ao valor mais elevado deste índice nos indivíduos saudáveis;
- O doente com patologia no estadio associado ao melhor prognóstico (AC IA1), comparativamente às restantes amostras recolhidas, apresenta de forma global, os valores mais baixos de todos os índices à exceção do LMR.

Em seguida, iremos discutir mais detalhadamente os resultados obtidos neste pequeno estudo piloto entre índices inflamatórios e cancro do pulmão.

Discussão

Na avaliação de patologias como a neoplasia pulmonar realizam-se diversas análises clínicas incluindo o hemograma dos doentes para avaliação pré-terapêutica e monitorização desta [10]. Assim, como previamente descrito, o cálculo de índices com base em variados parâmetros hematológicos é fácil, de simples obtenção, baixo custo,

reprodutibilidade e apresenta a possibilidade de estudo retrospectivo dos processos inflamatório e imune associados à doença no estudo dos doentes [10], [58].

Nos últimos anos, os índices inflamatórios que contemplam componentes do hemograma têm sido extensivamente estudados e validados enquanto ferramentas de prognóstico em múltiplas doenças, particularmente nas neoplasias. O seu valor preditivo de prognóstico foi também descrito por diversos autores.

Contudo, neste trabalho, diferentemente de estudos ulteriores, o principal objetivo não passa por avaliar estes biomarcadores relativamente ao seu poder prognóstico.

Apesar disso, verificou-se que os doentes oncológicos com desfecho mortal apresentaram os valores mais elevados de vários índices como o NLR, dNLR, MLR e SIRI. Adicionalmente, a mortalidade também se relacionou com valores elevados de PLR, SII e PIV, bem como, um valor baixo de LMR.

Por outro lado, o doente com neoplasia pulmonar no qual teoricamente se esperaria um desfecho mais favorável apresenta os dados inversos, com índices mais baixos à exceção do LMR. Assim, neste trabalho também se verifica que os valores mais baixos destes índices, à exceção de LMR que apresenta tendência inversa, poderão prever um melhor prognóstico.

Similarmente, e unanime com outros estudos [10], [56], [57] no seu trabalho, Lu e colegas mencionam a associação entre um elevado NLR e a pior PFS, bem como, OS nos indivíduos com CNPC nos estádios IIIB-IV [9], tal como verificado nas fatalidades observadas neste trabalho. Similarmente, e concordante com este estudo piloto, as evidências apresentadas por Cupp e colegas em 2020 sugerem a associação entre elevação neste rácio e piores desfechos numa diversidade de doentes e características oncológica [10], [59]. Da mesma forma, Song e colegas em 2022 também concluíram que um NLR superior se associa a maior risco de mortalidade em doentes com CNPC [8], tal como verificado neste estudo piloto.

Apoiando este resultado, também a análise de Yang e colegas indicou que valores elevados de dNLR pré-tratamento se associam a uma reduzida sobrevida global (OS) [61]. Os seus resultados demonstraram ainda que elevado dNLR pré-tratamento se associa significativamente com uma pior PFS [61]. Estes autores também mostraram que

o dNLR é um preditor negativo do CNPC em europeus (tal como na amostra analisada neste estudo) e americanos, mas o mesmo não se observa na população asiática [61].

O PLR também foi descrito como preditor da sobrevivência global, pelo que o seu baixo valor foi descrito em casos de maior sobrevivência, tal como NLR [8], [9], [67], [70].

LMR relacionou-se positivamente com melhores prognósticos em várias neoplasias, tal como parece acontecer neste estudo.

Wan e colegas referem ainda que valores elevados de marcadores como NLR e PLR e, um baixo LMR indicam pior prognóstico em várias doenças oncológicas como o CP [62], tal como parece acontecer neste conjunto de dados analisados.

Por sua vez, o MLR foi descrito como marcador preditivo da OS nos gliomas [68], [69]. Neste trabalho, o aumento deste parece associar-se também a piores desfechos no CP.

Um menor SIRI também se associou a uma maior PFS no cancro pancreático metastático, tendo-se mostrado como fator independente de prognóstico nesta neoplasia [71]. No presente estudo relativo ao cancro do pulmão, um valor elevado deste índice também surgiu nos doentes com desfechos mortais.

Vários estudos que avaliaram SII, NLR e PLR verificaram que valores mais baixos destes indicadores se associam a extensa PFS e OS nos doentes com CNPC [10], [60], [71], o que apoia os resultados deste estudo piloto.

Tal como no atual trabalho, também Huang e colegas mostraram que em doentes com CNPC, um SII elevado, se correlaciona com baixos OS e PFS [45]. Os mesmos autores relataram que doentes com CP avançado e metastático, com SII basal mais baixo apresentam maior PFS e OS [10]. Estes dados parecem estar em harmonia com os achados de mortalidade avaliados.

Também valores elevados de PIV se associam a pior prognóstico nos doentes oncológicos [52]. Num estudo retrospectivo de Zhang e colegas, valores superiores de PIV pré-tratamento em doentes com CNPC indicaram pior OS, PFS e sobrevivência livre de metástases à distância [55], [65], tal como verificado nos dados de mortalidade deste ensaio.

Assim, e de forma concordante com os múltiplos estudos sobre o poder prognóstico dos índices inflamatórios, também neste estudo piloto, os valores mais

elevados destes marcadores parecem associar-se a um pior *outcome* (à exceção de LMR que apresenta a tendência inversa) e vice-versa.

Comparando ainda os dados entre ambos os grupos, indivíduos saudáveis e doentes com CP, verifica-se que os índices inflamatórios avaliados estão, de forma geral, mais elevados no grupo doente comparativamente ao grupo saudável.

Por outro lado, LMR parece apresentar o seu valor mínimo nos doentes, representando a metade do valor mais baixo na amostra de indivíduos saudáveis.

Ao analisar os dados de cada índice individualmente, os resultados indicam que, embora sem significância estatística, o NLR parece ser sempre superior na presença de patologia oncológica pulmonar relativamente aos controlos saudáveis. Este índice foi previamente associado à inflamação sistémica nos doentes críticos [59] e demonstrou utilidade na identificação de doentes com múltiplas neoplasias [10]. Este também apresenta valor prognóstico no CNPC [9], da qual faz parte o adenoacarcinoma pulmonar diagnosticado nos doentes cujas amostras foram analisadas.

O dNLR também é considerado como indicador de prognóstico negativo nos doentes com CNPC [61]. Também no presente trabalho, este índice se encontrou globalmente aumentado nas amostras de indivíduos com patologia relativamente aos saudáveis.

No atual estudo, embora a média dos valores de PLR tenham sido superiores no grupo dos doentes relativamente à amostra saudável, as medianas foram sobreponíveis, e tanto o valor máximo e mínimo são de amostras de doentes. Contudo, estes resultados poderão dever-se à amplitude de resultados intra-grupo em estudo, influenciado pela reduzida amostra analisada.

Karaoglanoglu, Erdal e Sonmez, também encontraram valores de NLR e PLR elevados nos doentes com CNPC relativamente aos controlos saudáveis [17]. Da mesma forma, neste trabalho também se verificam NLR superiores no grupo com CP comparativamente aos controlos. Contudo, pela dispersão de dados e, apesar da média de PLR ser superior no grupo dos doentes, o seu aumento relativamente às amostras dos doentes saudáveis não parece ser tão relevante.

SII é superior nos doentes relativamente aos indivíduos saudáveis, no presente estudo. Um aumento no valor de SII indica trombocitopenia, neutropenia ou linfocitopenia, demonstrando um aumento na resposta inflamatória e disfunção imune

[50]. Um estado inflamatório desequilibrado ou defeitos na resposta imune podem desencadear processos como a proliferação, invasão e metastização tumoral, explicados pelas funções dos tipos celulares incluídos no SII [50], pelo que este indicador é de extrema relevância na avaliação inflamatória e imune no CP. Uma vez que este biomarcador integra três componentes celulares séricos, este é ainda considerado por vários autores como sendo superior a outros, como o NLR e o PLR enquanto fator prognóstico [60], [68].

Na amostra avaliada, verificam-se valores inferiores de LMR no CP relativamente aos controlos saudáveis. Concordantemente, Karaoglanoglu, Erdal e Sonmez, relataram valores mais baixos deste indicador nos doentes com CNPC relativamente aos controlos [17]. Porém, apesar da correlação entre este índice e o CP, parece haver uma dispersão de dados não desprezível, uma vez que a mediana dos valores é semelhante entre grupos.

No estudo realizado por Azevedo *et al.* (2022) em carcinomas da laringe e hipofaringe, verificou-se ainda que o LMR e PLR eram estatisticamente inferiores após tratamento completo (cirurgia + tratamento adjuvante) [41]. No entanto, a variação desses marcadores com os tratamentos não foi um fator preditivo do prognóstico clínico a longo prazo [41]. O preditor mais relevante para a sobrevivência foi o PLR pré-operatório e a variação desses marcadores ao longo do tempo não influenciou a sobrevivência dos pacientes [41]. Portanto, embora a variação dinâmica dos marcadores inflamatórios possa refletir a resposta do hospedeiro ao tratamento e ao tumor, no estudo mencionado, o valor preditivo mais significativo para o prognóstico foi o PLR pré-operatório, destacando a importância deste marcador como um fator independente na avaliação do prognóstico nos doentes com carcinomas da laringe e hipofaringe submetidos a faringolaringectomia total [41]. Este estudo demonstra ainda a importância do conhecimento de dados relativos às estratégias terapêuticas na interpretação destes indicadores. Infelizmente neste trabalho, não há conhecimento do estado terapêutico e timing de recolha dos hemogramas para melhor categorização dos resultados.

Também os valores de MLR analisados são mais elevados nos doentes oncológicos comparativamente à contraparte saudável na análise realizada. Este índice foi descrito como estando aumentado em doentes com CNPC, CPC e patologia pulmonar

benigna [65]. Este fator está envolvido na promoção do processo inflamatório e exhibe vários níveis de elevação em diferentes doenças pulmonares como a tuberculose, pneumonia e hipertensão pulmonar [68]. Outros autores verificaram ainda valores mais elevados de MLR nas doentes com cancro do ovário comparativamente à população saudável [68], [72].

Tal como a tendência geral dos dados, os valores de SIRI no grupo dos doentes parecem superar os dos indivíduos saudáveis e, como previamente mencionado, o seu aumento associou-se a uma fatalidade na amostra colhida.

Também o PIV apresenta valores superiores nas amostras dos doentes com cancro pulmonar relativamente ao grupo saudável, indicando um possível pior prognóstico neste grupo. Este indicador foi reportado previamente como sendo melhor preditor do prognóstico relativamente a outros marcadores como o NLR, o PLR e o MLR [52].

Por último, no seu estudo, Karaoglanoglu, Erdal e Sonmez indicaram os valores de SII, SIRI, PIV, NLR, LMR e dNLR como superiores e estatisticamente significativos nos doentes com CNPC [17]. Embora estes índices não apresentem valores estatisticamente significativos neste ensaio, verifica-se a tendência da sua elevação no grupo dos doentes, confirmando a utilidade destes biomarcadores tal como previamente descrito.

Contudo, interessa-nos neste trabalho relacionar a inflamação e os seus índices com a neoplasia pulmonar. Assim, alterações nestes biomarcadores poderão ser explicadas através da desregulação das células imunes e inflamatórias e estas foram identificadas na progressão tumoral [52]. Desta forma, índices superiores (exceto LMR) podem resultar do aumento de neutrófilos, monócitos e plaquetas, bem como, uma possível redução dos linfócitos [52]. O valor prognóstico destes marcadores pode ser explicado pelas funções dos diversos tipos celulares [52].

Em suma, os neutrófilos promovem a invasão tumoral e metastização através da secreção do fator de crescimento do endotélio vascular A (*Vascular Endothelial Growth Factor A* - VEGFA), MMPs e outras quimiocinas como IL-6 e TGF- β [52]. Estas células podem causar alterações na ativação dos linfócitos T pela libertação de óxido nítrico, arginase e ERO inibindo a capacidade sistémica de eliminação das células neoplásicas [52]. Os monócitos, especialmente quando diferenciados em TAMs, podem induzir a apoptose das células T com função anti-tumoral [52]. Adicionalmente, estes TAMs

afetam a angiogênese tecidual através da estimulação da produção e secreção de fatores pró-angiogênicos [52]. Por sua vez, as plaquetas induzem a transição epitélio-mesênquimatosa e a angiogênese pela secreção de TGF- β , VEGF e FGF [52]. Estes fragmentos celulares também recrutam neutrófilos e monócitos, promovendo a metastização à distância [52]. Por outro lado, os linfócitos, em particular os CD8+ ou citotóxicos, desempenham as funções de vigilância imunitária e defesa que pode estar alterada no cancro [52].

No contexto do cancro, a presença de antigénios pode ativar o SI na área inflamada, induzindo o recrutamento de células T citotóxicas ativadas [55]. Contudo, se a inflamação não for regulada, este processo pode resultar numa condição crónica que, representa um dos *hallmarks* do cancro [55].

No cancro do pulmão a inflamação está envolvida em diferentes fases, desde a iniciação tumoral à sua progressão e pode também amplificar a instabilidade genómica [55]. Mediadores inflamatórios como citocinas e células imunes (linfócitos T regs, macrófagos e células supressoras derivadas da mielóide) no TME parecem ter um papel crucial na proteção das células tumorais contra o SI, contribuindo para a supressão da resposta imune contra o tumor, e alterando, por sua vez, o TME [55]. Estas células inibem os linfócitos T citotóxicos e contribuem para a desativação da resposta imune no microambiente tumoral [55].

No contexto do carcinoma da laringe e hipofaringe, por exemplo, vários estudos analisaram marcadores inflamatórios obtidos a partir do hemograma e, concluíram que a resposta inflamatória sistémica relacionada com a neoplasia pode influenciar a agressividade e progressão tumoral [41]. Estes marcadores podem então refletir a interação complexa entre a resposta imunológica do hospedeiro e a resposta local do tumor, afetando em última análise, o prognóstico dos doentes [41], [55].

Assim, os índices inflamatórios baseados no hemograma indicam condições pró-inflamatórias que afetam a resposta imune ao cancro [55].

Desta forma, os índices inflamatórios no sangue periférico refletem as condições pro-inflamatórias que afetam a resposta imune ao cancro, através da sua tradução no estado inflamatório do indivíduo e o seu impacto no TME, função celular imunitária e progressão oncológica [55].

Todavia este estudo-piloto apresentou limitações. O principal entrave neste estudo prende-se com o reduzido número de amostras que restringiu o poder estatístico do estudo e interpretação dos resultados. Assim, apesar de, globalmente, os resultados serem concordantes com a bibliografia disponível, não é possível extrapolar o produto deste ensaio para a população geral. Adicionalmente seria interessante calcular estes valores de acordo com o tipo histológico e conhecer variáveis adicionais como a estado de desempenho e caracterização molecular específica do CP no grupo dos doentes, bem como, tempo da colheita das amostras (pré-terapêutico/pós-terapêutico/paliativo) para clarificar e fortalecer as relações dos resultados. Com estes dados, será necessária a análise de um conjunto superior de hemogramas e índices inflamatórios no futuro para inferir de forma robusta o papel da inflamação no cancro do pulmão.

Conclusão

Este estudo piloto demonstrou a relação íntima entre inflamação e cancro, particularmente no CP, através do cálculo simples e análise dos índices inflamatórios extrapoláveis através de hemogramas de rotina dos doentes com esta patologia.

Este trabalho relata como a avaliação destes indicadores e a sua elevação (à exceção de LMR que apresenta tendência inversa) se relaciona com a doença e piores desfechos da mesma.

Assim, estes marcadores parecem demonstram potencial no estudo e caracterização do estado inflamatório do hospedeiro, relevante na progressão e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para esta doença.

Apesar dos resultados concordantes com a bibliografia mais recente, devido às limitações citadas previamente, são necessários estudos complementares com maiores amostragens e categorização dos doentes para extrapolação dos dados para a população geral e maior robustez estatística.

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado com o apoio do Laboratório Joaquim Chaves Saúde, nomeadamente com suporte do Professor Doutor Rui Pinto e Dr. Carlos Cardoso os quais merecem o reconhecimento e profundo agradecimento.

Este estudo também foi possível pela supervisão da Professora Doutora Maria Clara Bicho e Dr. Telma Sequeira. Para ambas, fica o agradecimento sentido.

A família e amigos, e todos os que tornaram este sonho uma realidade, muito obrigada.

Conflito de interesses

No desenvolvimento deste estudo-piloto não existiram conflitos de interesse pelas partes envolvidas.

Referências

- [1] H. Sung *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] K. Mortezaee and J. Majidpoor, “Key promoters of tumor hallmarks,” *International Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 1. Springer Japan, pp. 45–58, Jan. 01, 2022. doi: 10.1007/s10147-021-02074-9.
- [3] W. C. *et al.*, *Harrison’s Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition*, 21st ed. McGraw Hill LLC, 2023.
- [4] S. F, V. S, and S. AH., “Lung Cancer,” *StatPearls [Internet]*. 2024.
- [5] L. A. Torre, F. Islami, R. L. Siegel, E. M. Ward, and A. Jemal, “Global cancer in women: Burden and trends,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 26, no. 4. American Association for Cancer Research Inc., pp. 444–457, Apr. 01, 2017. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858.
- [6] J. M. Siegfried, “Sex and Gender Differences in Lung Cancer and Chronic Obstructive Lung Disease,” *Endocrinology (United States)*, vol. 163, no. 2, Mar. 2022, doi: 10.1210/endocr/bqab254.

- [7] T. B. Kratzer *et al.*, “Lung cancer statistics, 2023,” *Cancer*. John Wiley and Sons Inc, 2024. doi: 10.1002/cncr.35128.
- [8] M. Song *et al.*, “The advanced lung cancer inflammation index is the optimal inflammatory biomarker of overall survival in patients with lung cancer,” *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 13, no. 5, pp. 2504–2514, Oct. 2022, doi: 10.1002/jcsm.13032.
- [9] X. Lu, J. Wan, and H. Shi, “Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios are associated with the efficacy of immunotherapy in stage III/IV non-small cell lung cancer,” *Oncol Lett*, vol. 24, no. 2, Aug. 2022, doi: 10.3892/ol.2022.13386.
- [10] T. Zlatanova and J. Arabadjiev, “The prognostic role of markers of systemic inflammation in patients with metastatic lung cancer receiving immunotherapy: A comprehensive review of the literature,” *Pharmacia*, no. 71, pp. 1–7, 2024, doi: 10.3897/pharmacia.71.
- [11] T. Guerreiro *et al.*, “Lung cancer survival and sex-specific patterns in Portugal: A population-based analysis,” *Pulmonology*, vol. 29, pp. S70–S79, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.09.001.
- [12] M. B. Schabath and M. L. Cote, “Cancer progress and priorities: Lung cancer,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 28, no. 10, pp. 1563–1579, 2019, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
- [13] L. Lu and H. Xu, “An Update on the Classification of Lung and Pleural Tumors,” *Journal of Clinical and Translational Pathology*, vol. 000, no. 000, p. 0, Mar. 2023, doi: 10.14218/jctp.2023.00008.
- [14] A. A. Thai, B. J. Solomon, L. V. Sequist, J. F. Gainor, and R. S. Heist, “Lung cancer,” *The Lancet*, vol. 398, no. 10299. Elsevier B.V., pp. 535–554, Aug. 07, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
- [15] A. G. Nicholson *et al.*, “The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 17, no. 3. Elsevier Inc., pp. 362–387, Mar. 2022. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
- [16] Y. Alduais, H. Zhang, F. Fan, J. Chen, and B. Chen, “Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment,” *Medicine (United States)*, vol. 102, no. 8, p. E32899, Mar. 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000032899.
- [17] S. Karaoglanoglu, H. Erdal, and M. K. Sonmez, “Can Pan-Immune Inflammation Value and Systemic Inflammatory Response Index be Used Clinically to Predict Inflammation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer?,” *EJMI*, vol. 8, no. 1, 2024, doi: 10.14744/ejmi.2023.39651.
- [18] H. Guo, W. Li, Y. Guo, N. Chen, and J. Cui, “Molecular classification of small cell lung cancer subtypes: characteristics, prognostic factors, and clinical translation,” *Chin Med J (Engl)*, Mar. 2023, doi: 10.1097/cm9.0000000000002693.

- [19] M. Jain, M. J. Qureshi, N. Khippal, C. Bhandari, V. M. Jaanakhi, and K. Prasad, "Inflammatory Markers in Lung Cancer: A Comparative Cross-sectional Study," *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 2023, doi: 10.7860/jcdr/2023/59920.17663.
- [20] C. Y. Chang, D. Armstrong, D. B. Corry, and F. Kheradmand, "Alveolar macrophages in lung cancer: opportunities challenges," *Frontiers in Immunology*, vol. 14. Frontiers Media SA, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1268939.
- [21] D. S. O'callaghan, † Dearbhaile O'donnell, F. O'connell, and K. J. O'byrne, "The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Non-small Cell Lung Cancer," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 5, no. 12, pp. 2024–2036, Mar. 2010.
- [22] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "The Hallmarks of Cancer," 2000.
- [23] H. N. Marmor, J. T. Zorn, S. A. Deppen, P. P. Massion, and E. L. Grogan, "Biomarkers in lung cancer screening: a narrative review," *Current Challenges in Thoracic Surgery*, vol. 5, p. 5, Mar. 2023, doi: 10.21037/ccts-20-171.
- [24] A. A. S. Costa *et al.*, "Lung cancer biomarkers. A literature review," *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, vol. 58. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2022. doi: 10.1900/JBPML.2022.58.415.
- [25] W. A. Cooper, D. C. L. Lam, S. A. O'Toole, and J. D. Minna, "Molecular biology of lung cancer," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 5, no. SUPPL.5. Pioneer Bioscience Publishing, 2013. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03.
- [26] N. Howlader *et al.*, "The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 7, pp. 640–649, Mar. 2020, doi: 10.1056/nejmoa1916623.
- [27] A. S. C. SB, "Non-Small Cell Lung Cancer," *StatPearls Publishing*. Mar. 2023.
- [28] M. Sant *et al.*, "Patterns of care and survival for lung cancer: Results of the European population-based high-resolution study," *Frontiers in Epidemiology*, vol. 3, Mar. 2023, doi: 10.3389/fepid.2023.1109853.
- [29] F. Estevinho *et al.*, "Diagnostic Approach and Treatment of Lung Cancer Patients in Portugal: Portuguese Lung Cancer Study Group Survey," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 17, no. 9, p. S250, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.423.
- [30] F. Barata, P. Fidalgo, S. Figueiredo, F. S. Tonin, and F. Duarte-Ramos, "Limitations and perceived delays for diagnosis and staging of lung cancer in Portugal: A nationwide survey analysis," *PLoS ONE*, vol. 16, no. 6 June. Public Library of Science, Mar. 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0252529.
- [31] D. Situ *et al.*, "Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs. Thoracotomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Survival Outcome of a Randomized Trial," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 14, no. 10, p. S240, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.478.

- [32] R. P. Grose and S. S. Senga, "Hallmarks of cancer—the new testament," *Open Biol*, vol. 11, 2021, doi: 10.1098/rsob.20.0358.
- [33] I. Piotrowski, K. Kulcenty, and W. Suchorska, "Interplay between inflammation and cancer," *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 25, no. 3. Urban and Partner, pp. 422–427, May 01, 2020. doi: 10.1016/j.rpor.2020.04.004.
- [34] L. Roncati and C. R. Figueiredo, "Editorial: Hallmark of cancer: tumor promoting inflammation," *Frontiers in Oncology*, vol. 13. Frontiers Media SA, 2023. doi: 10.3389/fonc.2023.1242407.
- [35] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of cancer: The next generation," *Cell*, vol. 144, no. 5. pp. 646–674, Mar. 2011. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [36] D. Hanahan, "Hallmarks of Cancer: New Dimensions," *Cancer Discovery*, vol. 12, no. 1. American Association for Cancer Research Inc., pp. 31–46, Jan. 01, 2022. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [37] S. I. Grivennikov, F. R. Greten, and M. Karin, "Immunity, Inflammation, and Cancer," *Cell*, vol. 140, no. 6. pp. 883–899, Mar. 2010. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [38] X. Liu, L. Yin, S. Shen, and Y. Hou, "Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies," *Genes and Diseases*, vol. 10, no. 1. KeAi Communications Co., pp. 151–164, Mar. 2023. doi: 10.1016/j.gendis.2021.09.006.
- [39] L. Zhang, S. Qin, H. Chen, Z. Hu, and S. Li, "Diagnostic Values of the Prealbumin-to-Fibrinogen, Albumin-to-Fibrinogen, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratios in Gastric Cancer." 2021. [Online]. Available: www.annclinlabsci.org
- [40] A. Fishbein, B. D. Hammock, C. N. Serhan, and D. Panigrahy, "Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation?," *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 218. Elsevier Inc., Feb. 01, 2021. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107670.
- [41] C. Azevedo, F. M. Mar, G. Rios, C. Ribeiro, and D. Miranda, "Variação dinâmica dos marcadores inflamatórios e seu valor prognóstico em doentes com carcinoma da laringe e hipofaringe submetidos a faringolaringectomia total," *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, vol. 60, no. 4, pp. 313–324, Mar. 2022.
- [42] Q. Fernandes *et al.*, "Chronic inflammation and cancer: the two sides of a coin," *Life Sci*, p. 122390, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.lfs.2023.122390.
- [43] S. Hibino *et al.*, "Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 11. MDPI, Jun. 01, 2021. doi: 10.3390/ijms22115421.
- [44] M. You *et al.*, "Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 8, no. 1. Springer Nature, Mar. 2023. doi: 10.1038/s41392-023-01442-3.

- [45] W. Huang, J. Luo, J. Wen, and M. Jiang, "The Relationship Between Systemic Immune Inflammatory Index and Prognosis of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review," *Frontiers in Surgery*, vol. 9. Frontiers Media S.A., Jun. 30, 2022. doi: 10.3389/fsurg.2022.898304.
- [46] F. R. Greten and S. I. Grivennikov, "Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences," *Immunity*, vol. 51, no. 1. Cell Press, pp. 27–41, Mar. 2019. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
- [47] T. Pereira-Veiga, S. Schneegans, K. Pantel, and H. Wikman, "Circulating tumor cell-blood cell crosstalk: Biology and clinical relevance," *Cell Reports*, vol. 40, no. 9. Elsevier B.V., Mar. 2022. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111298.
- [48] S. K. Thakur, D. P. Singh, and J. Choudhary, "Lung cancer identification: a review on detection and classification," *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 39, no. 3. Springer, pp. 989–998, Mar. 2020. doi: 10.1007/s10555-020-09901-x.
- [49] M. Cao *et al.*, "The roles of tissue resident macrophages in health and cancer.," *Exp Hematol Oncol*, vol. 13, no. 1, p. 3, Mar. 2024, doi: 10.1186/s40164-023-00469-0.
- [50] D. Chen, H. Qin, G. Deng, Q. Wang, H. Wang, and X. Liu, "Pre-radiotherapy systemic immune inflammation index associated with overall survival in patients with advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer receiving thoracic radiotherapy," *Clinical and Translational Oncology*, vol. 25, no. 1, pp. 226–235, Mar. 2023, doi: 10.1007/s12094-022-02936-2.
- [51] C. A. Liu *et al.*, "Novel Diagnostic and Prognostic Tools for Lung Cancer Cachexia: Based on Nutritional and Inflammatory Status," *Front Oncol*, vol. 12, Jul. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.890745.
- [52] Y. Hai-Jing, R. Shan, and X. Jie-Qiong, "Prognostic significance of the pretreatment pan-immune-inflammation value in cancer patients: an updated meta-analysis of 30 studies," *Frontiers in Nutrition*, vol. 10. Frontiers Media SA, 2023. doi: 10.3389/fnut.2023.1259929.
- [53] W. Long, J. Chen, C. Gao, Z. Lin, X. Xie, and H. Dai, "Brief review on the roles of neutrophils in cancer development," *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 109, no. 2. John Wiley and Sons Inc, pp. 407–413, Feb. 01, 2021. doi: 10.1002/JLB.4MR0820-011R.
- [54] A. Mazzella, E. Maiolino, P. Maisonneuve, M. Loi, and M. Alifano, "Systemic Inflammation and Lung Cancer: Is It a Real Paradigm? Prognostic Value of Inflammatory Indexes in Patients with Resected Non-Small-Cell Lung Cancer," *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 6, Mar. 2023, doi: 10.3390/cancers15061854.
- [55] G. L. Banna *et al.*, "Biological Rationale for Peripheral Blood Cell-Derived Inflammatory Indices and Related Prognostic Scores in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer," *Current Oncology Reports*, vol. 24, no. 12. Springer, pp. 1851–1862, Dec. 01, 2022. doi: 10.1007/s11912-022-01335-8.

- [56] K. Ito *et al.*, "Clinical impact of inflammatory and nutrition index based on metabolic tumor activity in non-small cell lung cancer treated with immunotherapy," *Oncol Lett*, vol. 27, no. 3, Mar. 2024, doi: 10.3892/ol.2024.14243.
- [57] Y. J. Shen *et al.*, "Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers in Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma Treated With Surgical Dissection," *Front Oncol*, vol. 11, Sep. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.711206.
- [58] S. E. Rebutzi *et al.*, "Prognostic scores including peripheral blood-derived inflammatory indices in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 179. Elsevier Ireland Ltd, Nov. 01, 2022. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103806.
- [59] M. A. Cupp, M. Cariolou, I. Tzoulaki, D. Aune, E. Evangelou, and A. J. Berlanga-Taylor, "Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies," *BMC Med*, vol. 18, no. 1, Mar. 2020, doi: 10.1186/s12916-020-01817-1.
- [60] J. Liu *et al.*, "Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab," *J Clin Lab Anal*, vol. 33, no. 8, Mar. 2019, doi: 10.1002/jcla.22964.
- [61] H. Yang, K. Wang, B. Li, S. Li, Y. Li, and L. Yuan, "The Prognostic Role of Blood Inflammatory Biomarkers and EGFR Mutation Status in Stage IIIA/N2 Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Trimodality Therapy," *Front Oncol*, vol. 11, Nov. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.707041.
- [62] L. Wan, C. Wu, S. Luo, and X. Xie, "Prognostic Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR) in Cancer Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitors," *Dis Markers*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/3610038.
- [63] J. Qiu *et al.*, "Using inflammatory indexes and clinical parameters to predict radiation esophagitis in patients with small-cell lung cancer undergoing chemoradiotherapy," *Front Oncol*, vol. 12, Nov. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.898653.
- [64] J. Qiu *et al.*, "A New Nomogram and Risk Stratification of Brain Metastasis by Clinical and Inflammatory Parameters in Stage III Small Cell Lung Cancer Without Prophylactic Cranial Irradiation," *Front Oncol*, vol. 12, Jul. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.882744.
- [65] N. Zhang *et al.*, "Prognostic significance of pan-immune-inflammation value (PIV) in nasopharyngeal carcinoma patients," *Heliyon*, vol. 10, no. 2, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24804.
- [66] S. Jiang *et al.*, "Systemic inflammation response index (Siri) independently predicts survival in advanced lung adenocarcinoma patients treated with first-generation egfr-tkis," *Cancer Manag Res*, vol. 13, pp. 1315–1322, 2021, doi: 10.2147/CMAR.S287897.

- [67] L. Zheng *et al.*, “Decreased monocyte-to-lymphocyte ratio was associated with satisfied outcomes of first-line PD-1 inhibitors plus chemotherapy in stage IIIB-IV non-small cell lung cancer,” *Front Immunol*, vol. 14, Mar. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1094378.
- [68] Y. Zhang, Z. Xin, Q. Zhang, Z. Zhang, and X. Feng, “Evaluation of the monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and C-reactive protein (CRP) as diagnostic biomarkers in different lung diseases, especially for SCLC,” *Turkish Journal of Biochemistry*, vol. 48, no. 5, pp. 515–524, Oct. 2023, doi: 10.1515/tjb-2022-0282.
- [69] S. T. Chim, P. Sanfilippo, T. J. O’Brien, K. J. Drummond, and M. Monif, “Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte/monocyte-to-lymphocyte ratio as prognostic biomarkers in glioma patients,” *J Neuroimmunol*, vol. 361, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577754.
- [70] J. L. Wautier and M. P. Wautier, “Old and New Blood Markers in Human Colorectal Cancer,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 21. MDPI, Mar. 2022. doi: 10.3390/ijms232112968.
- [71] V. Pacheco-Barcia *et al.*, “A systemic inflammation response index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOLFIRINOX therapy in metastatic pancreatic cancer,” *Pancreatology*, vol. 20, no. 2, pp. 254–264, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.pan.2019.12.010.
- [72] J. Xiang *et al.*, “Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio in peripheral blood predicts stages, metastasis, and histological grades in patients with ovarian cancer,” *Transl Oncol*, vol. 10, no. 1, pp. 33–39, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.tranon.2016.10.006.

Anexos

Estatística de NLR

ctrl doente		Estadística	Estadística do teste Padrão		
NLR	0	Média	4.5625	1.43115	
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	1.1784	
			Limite superior	7.9466	
		5% da média aparada		4.3306	
		Mediana		2.6500	
		Variância		16.386	
		Erro Padrão		4.04791	
		Mínimo		1.30	
		Máximo		12.00	
		Amplitude		10.70	
		Amplitude interquartil		6.72	
		Assimetria		1.278	.752
		Curtose		.175	1.481
		1	1	Média	7.4400
95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior			1.8674	
	Limite superior			13.0126	
5% da média aparada				6.8056	
Mediana				4.0500	
Variância				60.683	
Erro Padrão				7.78991	
Mínimo				1.50	
Máximo				24.80	
Amplitude				23.30	
Amplitude interquartil				11.03	
Assimetria				1.463	.687
Curtose				1.620	1.334

Teste de amostras independentes

Teste de amostras independentes											
		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para Igualdade de Médias						95% Intervalo de Confiança da Diferença	
		Z	Sig.	t	df	Significância		Diferença média	Erro de diferença padrão	Inferior	Superior
						Unilateral p	Bilateral p				
NLR	Variâncias iguais assumidas	2.497	.134	-.944	16	.180	.359	-2.87750	3.04846	-9.33994	3.58494
	Variâncias iguais não assumidas			-1.010	14.044	.165	.330	-2.87750	2.84894	-8.98608	3.23108

Estatística de dNLR

ctrl_doente			Estatística	Estatística do teste Padrão
dNLR	0	Média	2.7588	.71489
		95% de Intervalo de Confiança para Média		
		Limite inferior	1.0683	
		Limite superior	4.4492	
		5% da média aparada	2.6725	
		Mediana	1.7800	
		Variância	4.089	
		Erro Padrão	2.02201	
		Mínimo	1.08	
		Máximo	5.99	
		Amplitude	4.91	
		Amplitude interquartil	3.67	
		Assimetria	1.237	.752
		Curtose	-.309	1.481
	1	Média	3.8920	1.05821
		95% de Intervalo de Confiança para Média		
		Limite inferior	1.4982	
		Limite superior	6.2858	
		5% da média aparada	3.7172	
		Mediana	2.4400	
		Variância	11.198	
		Erro Padrão	3.34635	
		Mínimo	1.17	
		Máximo	9.76	
		Amplitude	8.59	
		Amplitude interquartil	5.98	
		Assimetria	1.010	.687
		Curtose	-.624	1.334

Amostras Independentes de Resumo de Teste U de Mann-Whitney

N total	18
U de Mann-Whitney	45.000
Wilcoxon W	100.000
Estatística de teste	45.000
Erro padrão	11.255
Estatística de Teste Padronizado	.444
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.657
Exact Sig.(teste de dois lados)	.696

Estatística de PLR

ctrl_doente		Estatística		Estatística do teste Padrão	
PLR	0	Média		205.8625	34.30040
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	124.7549	
			Limite superior	286.9701	
		5% da média aparada		203.7528	
		Mediana		189.3500	
		Variância		9412.140	
		Erro Padrão		97.01618	
		Mínimo		104.80	
		Máximo		344.90	
		Amplitude		240.10	
		Amplitude interquartil		199.83	
		Assimetria		.529	.752
		Curtose		-1.387	1.481
		1	1	Média	
95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior			122.9036	
	Limite superior			400.8724	
5% da média aparada				251.6839	
Mediana				157.8900	
Variância				37747.341	
Erro Padrão				194.28675	
Mínimo				77.64	
Máximo				629.81	
Amplitude				552.17	
Amplitude interquartil				302.37	
Assimetria				.990	.687
Curtose				-.384	1.334

Amostras Independentes de Resumo de Teste U de Mann-Whitney

N total	18
U de Mann-Whitney	43.000
Wilcoxon W	98.000
Estatística de teste	43.000
Erro padrão	11.255
Estatística de Teste Padronizado	.267
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.790
Exact Sig.(teste de dois lados)	.829

Estatística de SII

ctrl doente		Estatística		Estatística do teste Padrão	
SII	0	Média		1108.8238	301.21276
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	396.5687	
			Limite superior	1821.0788	
		5% da média aparada		1049.0969	
		Mediana		799.4650	
		Variância		725833.021	
		Erro Padrão		851.95834	
		Mínimo		443.63	
		Máximo		2849.10	
		Amplitude		2405.47	
	Amplitude interquartil		1217.85		
	Assimetria		1.439	.752	
	Curtose		1.625	1.481	
	1	Média		2349.6420	752.53190
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	647.2966	
			Limite superior	4051.9874	
		5% da média aparada		2188.5600	
		Mediana		1050.2800	
		Variância		5663042.597	
		Erro Padrão		2379.71481	
Mínimo			453.25		
Máximo			7145.51		
Amplitude			6692.26		
Amplitude interquartil		3990.00			
Assimetria		1.075	.687		
Curtose		.008	1.334		

Teste de amostras independentes

Teste de amostras independentes												
		Teste de Levene para igualdade de variâncias				teste-t para Igualdade de Médias					95% Intervalo de Confiança da Diferença	
		Z	Sig.	t	df	Significância		Diferença média	Erro de diferença padrão	Inferior	Superior	
						Unilateral p	Bilateral p					
SII	Variâncias iguais assumidas	10.105	.006	-1.398	16	.091	.181	-1240.81825	887.79390	-3122.85725	641.22075	
	Variâncias iguais não assumidas			-1.531	11.728	.076	.152	-1240.81825	810.57596	-3011.46849	529.83199	

Estatística de LMR

ctrl doente		Estatística		Estatística do teste Padrão	
LMR	0	Média		3.8775	.90005
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	1.7492	
			Limite superior	6.0058	
		5% da média aparada		3.7961	
		Mediana		2.5750	
		Variância		6.481	
		Erro Padrão		2.54572	
		Mínimo		1.31	
		Máximo		7.91	
		Amplitude		6.60	
		Amplitude interquartil		4.55	
		Assimetria		.684	.752
		Curtose		-1.510	1.481
		1	1	Média	
95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior			1.5605	
	Limite superior			3.6515	
5% da média aparada				2.5844	
Mediana				2.6250	
Variância				2.136	
Erro Padrão				1.46154	
Mínimo				.65	
Máximo				4.95	
Amplitude				4.30	
Amplitude interquartil				2.44	
Assimetria				.176	.687
Curtose				-1.510	1.334

Amostras Independentes de Resumo de Teste U de Mann-Whitney

N total	18
U de Mann-Whitney	29.000
Wilcoxon W	84.000
Estatística de teste	29.000
Erro padrão	11.255
Estatística de Teste Padronizado	-.977
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.328
Exact Sig.(teste de dois lados)	.360

Estatística de MLR

ctrl doente			Estatística	Estatística do teste Padrão	
MLR	0	Média	.3763	.08067	
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	.1855	
			Limite superior	.5670	
		5% da média aparada		.3681	
		Mediana		.3900	
		Variância		.052	
		Erro Padrão		.22816	
		Mínimo		.13	
		Máximo		.77	
		Amplitude		.64	
		Amplitude interquartil		.40	
		Assimetria		.552	.752
		Curtose		-.520	1.481
		1	1	Média	.4243
95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior			.2465	
	Limite superior			.6021	
5% da média aparada				.4168	
Mediana				.2900	
Variância				.062	
Erro Padrão				.24860	
Mínimo				.15	
Máximo				.83	
Amplitude				.68	
Amplitude interquartil				.46	
Assimetria				.638	.687
Curtose				-1.421	1.334

Amostras Independentes de Resumo de Teste U de Mann-Whitney

N total	18
U de Mann-Whitney	45.000
Wilcoxon W	100.000
Estatística de teste	45.000
Erro padrão	11.249
Estatística de Teste Padronizado	.444
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.657
Exact Sig.(teste de dois lados)	.696

Estatística de SIRI

ctrl doente		Estatística		Estatística do teste Padrão
SIRI	0	Média	2.1713	.67919
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	.5652
			Limite superior	3.7773
		5% da média aparada		2.0586
		Mediana		1.5850
		Variância		3.690
		Erro Padrão		1.92105
		Mínimo		.45
		Máximo		5.92
		Amplitude		5.47
		Amplitude interquartil		2.83
		Assimetria		1.120
		Curtose		.736
				1.481
	1	Média	5.9120	2.62557
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	-.0274
			Limite superior	11.8514
		5% da média aparada		4.9739
		Mediana		2.4500
		Variância		68.936
		Erro Padrão		8.30277
		Mínimo		.67
		Máximo		28.04
		Amplitude		27.37
		Amplitude interquartil		5.94
		Assimetria		2.519
		Curtose		.687
				1.334

Amostras Independentes de Resumo de Teste U de Mann-Whitney

N total	18
U de Mann-Whitney	55.000
Wilcoxon W	110.000
Estatística de teste	55.000
Erro padrão	11.255
Estatística de Teste Padronizado	1.333
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.183
Exact Sig.(teste de dois lados)	.203

Estatística de PIV

ctrl doente		Estatística		Estatística do teste Padrão	
PIV	0	Média		532.1925	143.51637
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	192.8302	
			Limite superior	871.5548	
		5% da média aparada		516.1311	
		Mediana		441.1350	
		Variância		164775.587	
		Erro Padrão		405.92559	
		Mínimo		150.83	
		Máximo		1202.66	
		Amplitude		1051.83	
		Amplitude interquartil		714.03	
		Assimetria		.550	.752
		Curtose		-1.243	1.481
		1	1	Média	
95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior			132.4010	
	Limite superior			3822.7250	
5% da média aparada				1739.1439	
Mediana				544.3750	
Variância				6653090.674	
Erro Padrão				2579.35858	
Mínimo				172.24	
Máximo				8074.43	
Amplitude				7902.19	
Amplitude interquartil				3380.50	
Assimetria				1.771	.687
Curtose				2.808	1.334

Amostras Independentes de Resumo de Teste U de Mann-Whitney

N total	18
U de Mann-Whitney	56.000
Wilcoxon W	111.000
Estatística de teste	56.000
Erro padrão	11.255
Estatística de Teste Padronizado	1.422
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.155
Exact Sig.(teste de dois lados)	.173