

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. XX, N.º 2; 2023

PÁGINA DA DIREÇÃO

Fazer mais e melhor
Ana Figueiredo

EDITORIAL

Cancro do pulmão e cura
Fernando Barata

CARTA ABERTA

**Carta aberta a sua Excelência o Presidente da República,
ao Governo de Portugal e à Assembleia da República**

ARTIGO TEMÁTICO DE REVISÃO

**Exercício físico no doente com o diagnóstico de cancro
do pulmão não pequenas células localmente avançado:
Uma revisão**
Sara Simões

ARTIGOS DE REVISÃO

**A radioterapia adaptativa na era da medicina
personalizada: Onde estamos e para onde vamos?**
Catarina Travancinha, Gonçalo Fernandez

**Next-Generation Sequencing (NGS) in lung cancer care:
Advantages, applications, and challenges**
JC Machado

CASO CLÍNICO

**Alectinib-induced anemia with acanthocytosis:
To proceed or discontinue treatment in Non-Small Cell
Lung Cancer patients?**
*Filipa Simões, Telma Sequeira, Rita Rosa,
Joana Desterro, Maria Teresa Almodovar*

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão



Corpo Redatorial

Fernando José Barata
Editor
Maria Margarida Felizardo
Editora Associada
Paula Alexandre Fidalgo
Editora Associada

Conselho Científico

Ana Carla e Sousa – *Ciências Básicas*
Ana Conceição Rodrigues – *Terapêutica Médica*
Ana Isabel Ribeiro – *Patologia*
Analisa Filomena Ribeiro – *Patologia*
Catarina Travancinha – *Radioncologia*
Conceição Souto-Moura – *Patologia*
Cristina Rodrigues Tavira – *Cirurgia*
Daniel José Coutinho – *Técnicas Endoscópicas*
Francisco Teixeira Brandão – *Imagiologia*
José Gonçalves Paupério – *Cirurgia*
Jorge Manuel Dionísio – *Técnicas Endoscópicas*
José Luís Costa – *Ciências Básicas*
Júlio Manuel Oliveira – *Investigação*
Margarida Pinho Dias – *Terapêutica Médica*
Maria Encarnação Teixeira – *Investigação*
Maria Fernanda Estevinho – *Investigação*
Maria Gabriela Fernandes – *Terapêutica Médica*
Pedro Filipe Fernandes – *Cirurgia*
Rita Daniela Gomes – *Terapêutica Médica*
Telma Silva Lopes – *Terapêutica Médica*
Tiago Filipe Figueiredo – *Radioncologia*
Tiago Jorge Pereira – *Imagiologia*

Direção do GECP

Maria Teresa Almodovar
Presidente
Ana Maria Figueiredo
Secretária
Paulo Serafim Costa
Tesoureiro
Ana Maria Barroso
Vogal
Marta Soares
Vogal



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 20. Número 2, 2023

Página da Direção	5
Fazer mais e melhor <i>Ana Figueiredo</i>	
Editorial.....	7
Cancro do pulmão e cura <i>Fernando Barata</i>	
Carta Aberta	9
Carta aberta a sua Excelência o Presidente da República, ao Governo de Portugal e à Assembleia da República	
Artigo Temático de Revisão	13
Exercício físico no doente com o diagnóstico de cancro do pulmão não pequenas células localmente avançado: Uma revisão <i>Sara Simões</i>	
Artigos de Revisão	
A radioterapia adaptativa na era da medicina personalizada: Onde estamos e para onde vamos?	
	21
<i>Catarina Travancinha, Gonçalo Fernandez</i>	

Next-Generation Sequencing (NGS) in lung cancer care:
Advantages, applications, and challenges 35
JC Machado

Caso Clínico 43

Alectinib-induced anemia with acanthocytosis:
To proceed or discontinue treatment in Non-Small Cell
Lung Cancer patients?
*Filipa Simões, Telma Sequeira, Rita Rosa,
Joana Desterro, Maria Teresa Almodovar*

Fazer mais e melhor

Ana Figueiredo¹ 

¹ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Fazer mais não é só tratar, fazer melhor não é só diagnosticar precocemente, fazer mais e melhor é tudo isto e ainda prevenir. E aqui falhamos.

O cancro do pulmão continua a ser um enorme desafio de saúde pública, sendo responsável por um número significativo de mortes relacionadas com o cancro em todo o mundo. O peso económico desta doença é imenso, abrangendo custos de saúde, perda de produtividade e uma pressão financeira enorme sobre os indivíduos afetados e as suas famílias.

Nas últimas décadas assistimos a uma explosão de novas classes de medicamentos, como as terapêuticas dirigidas a alvos moleculares e a imunoterapia que, quer em monoterapia, quer em associação, revolucionaram o tratamento, aumentaram a sobrevivência e melhoraram a qualidade de vida de doentes com neoplasias do pulmão não radicalmente tratáveis.

Mais recentemente a possibilidade de utilização destas terapêuticas em estádios mais precoces veio abrir uma nova porta e reforçar a importância do rastreio, permitindo cada vez mais pensar em “cura” desta doença quando diagnosticada precocemente. E embora a implementação de um programa de rastreio do cancro do pulmão seja um enorme desafio, quer em termos de recursos e organização, quer em termos de adesão e acessibilidade, entre outros, é um desafio que temos que vencer, e depressa!

Um dos critérios sempre presentes e não discutíveis na escolha da população a rastrear é um histórico de tabagismo, porque sabemos que o tabagismo é inequivocamente a principal causa de cancro do pulmão. E se temos que disponibilizar aos fumadores motivados para parar de fumar consultas de cessação tabágica, temos ainda mais que proteger os não fumadores do fumo de tabaco ambiental e prevenir o início do tabagismo nos mais jovens. Do ponto de vista da saúde individual, a prevenção do tabagismo capacita os indivíduos a fazerem escolhas de estilo de vida que podem reduzir significativamente o risco de desenvolver não só cancro do pulmão, mas também outras doenças reconhecidamente associadas ao consumo de tabaco.

“O progresso no controlo do tabaco só é possível através da acção concertada da sociedade civil, governos, e decisores políticos” (Margareth Chan, Directora Geral da OMS - 1994-2003).

Ao visar o consumo de tabaco através da educação, legislação e apoio à cessação, as sociedades podem abordar a causa mais profunda da doença e criar um impacto sustentável na saúde pública.

É lamentável que Portugal se mantenha na cauda da Europa quanto à implementação (obrigatória) da Convenção-Quadro de Controlo do tabaco (CQCT) da Organização Mundial de Saúde (OMS). Foi com entusiasmo que assistimos finalmente a uma tomada de posição do Governo, em particular da Exma. Senhora Secretária de Estado da Promoção da Saúde, com um pacote de medidas robustas, apresentado em comunicado de imprensa a 10 de Maio de 2023, mas mais uma vez houve um retrocesso, com a oposição e crítica sistemática feita pelos grupos parlamentares da AR às medidas propostas. De todas as medidas propostas, só se manteve a equiparação do cigarro electrónico, por obrigação europeia.

Lamentável, para não dizer mais...

ORCID

Ana Figueiredo  [0000-0002-7949-8440](https://orcid.org/0000-0002-7949-8440)

Cancro do pulmão e cura

Fernando Barata¹ 

¹ Departamento Oncologia Centro Hospitalar Universitário Coimbra, Coimbra, Portugal

Cancro é, sem dúvida, um dos diagnósticos mais temidos que qualquer pessoa pode receber na sua vida. Sabemos que há mais de 100 tipos diferentes de cancro, cada um com um prognóstico específico, dependendo duma multiplicidade de fatores como o doente, estágio ou tratamentos disponíveis.

Em Portugal, para milhares de pessoas diagnosticadas em cada ano com cancro, a vivência com a doença vai-se tornar uma realidade para a vida.

Cura, para muitos, é o período que se segue ao tratamento com eficácia de uma doença. Falamos de cura em oncologia quando o tempo decorrido sem recidiva é suficiente para que que essa seja improvável. Este tempo, assim definido, varia consoante o tumor. Para muitos outros, cura significa a ausência prolongada, habitualmente mais de cinco anos, de qualquer sinal clínico, imagiológico ou laboratorial de tumor. Ainda para outros, porque a probabilidade de o cancro recidivar nunca é nula, recusam-se a dizer ou escrever com certeza que o doente está curado.

Após uma terapêutica ativa adequada para o seu tumor, os doentes esperam extensão da vida com qualidade de vida. Se curados, esperam vir a morrer de outra causa que não o tumor diagnosticado no passado. Quanto mais tempo a pessoa vive com qualidade e sem recidiva, maior probabilidade terá de estar curado. Quando a doença progride e mudam as opções de tratamento, as probabilidades de vida longa diminuem drasticamente.

O cancro do pulmão é curável nalguns casos em especial se diagnosticado e tratado precocemente. A percentagem de doentes vivos, cinco anos após o diagnóstico varia entre os 80% a 90% no estágio precoce para menos que 10% no estágio avançado.

Para os novos doentes hoje diagnosticados com cancro do pulmão as perspectivas de controlo da doença ou mesmo cura, alteraram-se substancialmente na última década. Novas metodologias cirúrgicas ou novas estratégias associadas a inovadoras tecnologias na radio oncologia catapultaram a cirurgia e a radio oncologia torácica para, isoladamente ou em combinação, taxas de controlo e cura substancialmente superiores.

Mas novas e eficazes terapêuticas na área da imunoterapia e nas terapêuticas alvo, muitas vezes combinadas com a quimioterapia, duplicam e triplicam valores da sobrevivência global. Recordemos resultados por alguns estádios.

No estágio III, durvalumab após quimiorradioterapia concomitantes, mostrou a cinco anos, sobrevivência em 42,9% quando comparado com os 33,4% de quimiorradioterapia concomitante, mas sem durvalumab em manutenção.

No estágio IV, doença avançada sem alterações genéticas acionáveis, a mono imunoterapia com pembrolizumab em doentes com elevada expressão do PDL1, mostrou a cinco anos, percentagens de sobrevivência de 31,9% versus os 16,3% obtidos com a quimioterapia clássica.

Ainda no estágio IV, sem alterações genéticas acionáveis, mas com expressão de PDL1 inferior a 50%, a combinação quimioterapia + imunoterapia mostrou a cinco anos, na histologia não escamosa taxas de 19,4% versus 11,3% da quimioterapia isolada e na histologia escamosa taxas de 18,4% para a quimioterapia + imunoterapia versus 9,7% para a quimioterapia isolada.

Também no estágio IV, com alterações genéticas acionáveis, os resultados são surpreendentes. Para doentes EGFR positivo, osimertinib atinge taxas de sobrevivência de 28% a cinco anos enquanto que para doentes com translocação ou rearranjo ALK, tratados com Alectinib esta taxa sobe para valores superiores a 60%.

Ao lado da eficiência destas novas terapêuticas, a sua baixa toxicidade, quase sempre facilmente manuseável, cria nestes doentes uma perspectiva de vida onde a percepção de cura é real. Cada vez mais eles creem que a recidiva é improvável. Para alguns, já hoje, a cura é uma realidade. Esperamos nas próximas décadas um crescente aumento daqueles a quem diagnosticado um cancro do pulmão, terapêuticas mais eficazes resultam em cura.

Fernando Barata
Coimbra, 2023

ORCID

Fernando Barata  [0000-0002-6306-0938](https://orcid.org/0000-0002-6306-0938)

Carta aberta a sua Excelência o Presidente da República, ao Governo de Portugal e à Assembleia da República

“Proposta de Lei n.º 88/XV/1”; Proteção da saúde da população portuguesa e eliminação da cedência aos interesses comerciais instalados; Cumprimento da Convenção-Quadro da Organização Mundial da Saúde para o Controlo de Tabaco pelo Governo e Parlamento de Portugal.

DATA: 28-11-2023

Exmo. Senhor Presidente da República
Exmo. Senhor Presidente da Assembleia da República Exmo. Senhor Ministro dos Assuntos Parlamentares
Exmos. Senhor Presidente da Comissão de Saúde Com cc/
Exmo. Senhor Ministro da Saúde
Exma. Senhora Secretária de Estado da Promoção da Saúde
Exma. Directora Geral Sandra Gallina, Directorate-General for Health and Food Safety European Commission
Exma. Directora do Programa de Controlo de Tabagismo da OMS Região Europa Angela Ciobanu

“O progresso no controlo do tabaco só é possível através da ação concertada da sociedade civil, governos, e decisores políticos”.

Margareth Chan, Directora Geral da OMS (1994-2003).

No contexto do processo de aprovação na Assembleia da República da proposta de Lei 88/XV/1, de 26.05.2023, que transpõe a Diretiva Delegada UE 2022/2100 e reforça medidas de prevenção e controlo de tabagismo, em nome das organizações da sociedade civil, de saúde pública, controlo do tabaco e associações de doentes do país vimos, através da presente carta aberta dirigida a sua Excelência o Presidente da República, ao Governo de Portugal e à Assembleia da Repú-

blica (AR), reafirmar a urgência de uma ação que promova, efetivamente, a saúde da população portuguesa. Em carta prévia, congratulámos e expressámos o nosso apoio aos esforços do Governo, em particular da Exma. Senhora Secretária de Estado da Promoção da Saúde, para promover o controlo de tabagismo e acelerar a implementação da Convenção-Quadro de Controlo do tabaco (CQCT) da Organização Mundial de Saúde (OMS) em Portugal. Nessa oportunidade, mani-

festámos a nossa preocupação com o retrocesso das medidas contidas no robusto pacote original anunciado em comunicado de imprensa a 10 de Maio de 2023, assim como com a oposição e crítica sistemática feita pelos diversos grupos parlamentares às medidas propostas, as quais refletem a evidência científica das políticas públicas de controlo do tabaco da OMS e da União Europeia (UE). De salientar que a narrativa predominante nos media foi de controvérsia e oposição à lei, prejudicando o apoio da Sociedade Portuguesa e dos decisores políticos, em vez de contextualizar e elucidar sobre a evidência de saúde pública.

Neste contexto, reiteramos também a responsabilização do Governo, da AR e das instituições portuguesas para tomarem medidas visando proteger os princípios, o processo de elaboração e a implementação das políticas de controlo de tabaco dos interesses comerciais da indústria do tabaco e seus aliados. Tal significa a total rejeição das suas táticas de adiar, argumentar, aliciar, atacar e acomodar as medidas propostas, influenciando os decisores políticos e *opinion makers*.

Relembramos que a esmagadora maioria dos portugueses apoia as políticas de controlo de tabaco, incluindo a proibição abrangente de fumar em locais públicos, como inequivocamente documentam os mais diversos estudos.

Acresce que foi enviado a todos os grupos parlamentares, deputados e membros da Comissão de Saúde da AR, um *policy brief sobre* a evidência das medidas de controlo de tabagismo contidas na proposta de Lei, alertando para a interferência da indústria do tabaco e os argumentos usados pela indústria, os seus grupos frontais e aliados, para enfraquecer a legislação. Foram também solicitadas audiências com todos os grupos parlamentares (GP) e a Comissão da Saúde (CS) da AR, tendo decorrido uma audiência com o GP do PS, PCP e Bloco de esquerda.

Após o debate parlamentar, a proposta de lei foi aprovada na generalidade, com posterior avaliação na especialidade, i.e. em sede própria na CS.

Consultado o site da AR, verificamos que o grupo de trabalho da CS fez apenas uma audiência de auscultação – especificamente com a indústria do tabaco. Nenhum outro convite ou marcação de audiência de auscultação foi anunciado publicamente ou agendado. Na sequência da demissão do Primeiro Ministro a 7 de Novembro e posterior decisão da Presidência da República de dissolver a AR e convocar eleições legislativas, a discussão da proposta de lei foi suspensa com o argumento de não haver tempo para que fosse levada a aprovação final.

Assim, a não transposição da Diretiva Delegada UE, que deveria ocorrer até o limite legal de 23 de Julho de 2023, não só protela medidas de saúde pública eficazes e urgentes para travar o consumo dos produtos de tabaco aquecido em franca ascensão em Portugal, como sujeita o estado português a uma coima a ser paga com dinheiros públicos. Tudo isto seria evitável, se o Governo, ainda em funções, tivesse optado por, atempadamente, proceder à transposição da Diretiva para o quadro legislativo nacional – o que poderia ter sido feito através de decreto do governo.

Considerando os desenvolvimentos da negociação política em que a proposta de lei se tornou, cumpre-nos expor e denunciar a irregularidade e transgressão deste processo, e o claro incumprimento do direito da proteção da saúde da população portuguesa consagrado na Constituição da República Portuguesa, nos direitos das crianças, no direito à vida, e nos direitos ambientais, para além da vinculação de Portugal à Convenção-Quadro de Controlo de Tabaco (CQCT) da OMS (enquanto estado membro da OMS e da União Europeia) e à Diretiva Delegada UE 2022/2100

de 29 de Junho de 2022 (sujeitando o Governo de Portugal a um processo jurídico acionado pela Comissão Europeia); e ainda da vinculação de Portugal aos objetivos do Desenvolvimento Sustentável.

Lamentamos que o Primeiro Ministro de Portugal e o seu Governo não tenham sabido defender o robusto pacote legislativo inicial anunciado pela Exma. Senhora Secretária de Estado da Promoção da Saúde; tenham deixado cair as medidas de restrição da oferta de tabaco; enfraquecido, substancialmente, as medidas de proteção ao fumo de tabaco, criando as já habituais exceções e moratórias. De realçar, ainda, a demora da aprovação Governamental para o agendamento do debate parlamentar e em todo o processo legislativo. Acresce que o debate político parlamentar deixou claro a oposição hostil dos grupos parlamentares, inclusive de deputados do partido do governo, e a utilização de argumentos vazios de evidência de saúde pública identificados como o discurso recorrente da indústria (OMS 2008; 2023).

Relembramos que, de acordo com a CQCT ratificada por Portugal e as diretrizes contidas no seu artigo 5.3, a indústria do tabaco deve ser excluída do processo de negociação e implementação das políticas de saúde pública, dado não ser um parceiro de saúde pública, mas sim a principal barreira à implementação efetiva da CQCT da OMS (OMS, 2008, 2023). Destaque-se que, há poucos dias, a OMS lançou uma campanha mediática "**Stop the lies**" considerando ser uma "iniciativa vital para proteger os jovens da indústria do tabaco e dos seus produtos mortais, apelando ao fim da interferência da indústria tabaqueira nas políticas de saúde."

<https://www.who.int/news/item/16-11-2023-new-who-campaign-highlights-tobacco-industry-tactics-to-influence-public-health-policies>

Deste modo é inaceitável e até aviltante que Portugal continue a ser um lamentável e sistemático estudo de caso da interferência da indústria tabaqueira nos governos e parlamentos, desvirtuando e impossibilitando os objetivos da proposta inicial da lei – alcançar uma geração sem tabaco em 2040 e promover a saúde da população portuguesa. Consideramos estar em presença de um objetivo perdido do atual governo sem perspectivas de vir a ser recuperado pelo próximo.

Por todas estas razões rogamos a Sua Excelência o Senhor Presidente da República de Portugal, ao Governo de Portugal em funções e ao Senhor Presidente da Assembleia da República, que tomem medidas decisivas para assegurar a implementação adequada do Artigo 5.3 da CQCT, agora e no futuro, possibilitando uma decisão livre da influência do *lobby* do tabaco e seus aliados, não alterando, enfraquecendo e/ou prejudicando as políticas de controlo do tabaco que devem ser implementadas de acordo com a CQCT. E mais, que efetuem todos os esforços possíveis para que a Diretiva UE em falta seja transposta e publicada no prazo mais curto possível, regularizando a situação de Portugal perante a União Europeia.

Continuaremos a trabalhar para capacitar a sociedade civil, expondo e combatendo a interferência da indústria do tabaco e seus aliados, e a inércia e ineficiência dos Governos e decisores políticos de Portugal para avançar a implementação da CQCT da OMS e as políticas públicas preventivas em Portugal, seguindo a evidência de saúde pública, e os seus compromissos perante a população portuguesa, a UE e a OMS.

Esta carta aberta foi traduzida e enviada ao Directorate-General for Health and Food Safety (DG SANTE), European Commission, ao Se-

cretariado da CQCT da OMS, Diretora do Programa de Controlo de tabaco da Região Europeia da OMS, organizações da comunidade de saúde pública nacional e internacional. Na esperança de que as nossas razões encontrarão respaldo de todos os órgãos de governação, e esperando por um novo ciclo político promissor em políticas de saúde preventivas, apresentamos os nossos mais respeitosos cumprimentos.

Os signatários

- Sociedade Portuguesa de Pneumologia
- Associação Nacional dos Médicos de Saúde Pública
- Associação de Medicina Geral e Familiar (AMGF) e GRESP – Grupo de doenças respiratórias, AMGF
- Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho Grupo de Estudos do cancro do Pulmão
- Portugal AVC – União de Sobreviventes, Familiares e Amigos Respira- Associação de Doentes Respiratórios crónicos
- COOPT-Confederação das Organizações Portuguesas de Prevenção do Tabagismo
- Comissão de tabagismo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia International Network of Women Against Tobacco (INWAT)-Europe



Exercício físico no doente com o diagnóstico de cancro do pulmão não pequenas células localmente avançado: Uma revisão

Physical exercise in patients diagnosed with locally advanced non-small cell lung cancer: A review

Sara Simões^{1,*} , Marina Amorim¹ , Mário Esteves Leal¹ , Sofia Ramos¹ , Carlos Fardilha¹ , Paulo Costa¹ 

¹ Hospital de Braga, Serviço de Radioterapia

* sara.simoese@hb.min-saude.pt

Palavras chave: exercício físico, cancro do pulmão, atividade física.

Keywords: *physical exercise, lung cancer, physical activity.*

Para além de ser o segundo tipo de tumor mais incidente a nível mundial, o cancro do pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica, com os números em 2020 a atingirem 1,8 milhões de mortes a nível global¹. Os tipos histológicos mais comuns de cancro do pulmão compreendem o de não pequenas células (CPNPC) e o de pequenas células (CPPC), sendo que o primeiro representa cerca de 80% de todos os casos.¹⁶

A decisão terapêutica no doente com CPNPC é efetuada com base no estadio da doença. No caso da doença localmente avançada o tratamento standard com intuito curativo é a quimiorradioterapia (QRT) concomitante ou sequencial.^{17,52} Além da QRT, os doentes com CPNPC PD-L1 \geq

1% são submetidos a imunoterapia com durvalumab nos casos de ausência de progressão após terapêutica combinada com quimioterapia e radioterapia (QRT), uma vez que foi demonstrado que melhorava significativamente a sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos doentes com CPNPC localmente avançado e irressuscitável com expressão de PD-L1 \geq 1%.^{14,52,53}

A radioterapia recorre a radiações ionizantes que danificam o DNA, provocando a morte da célula exposta, sejam as células tumorais ou as células dos tecidos são envolventes. Vários fatores vão influenciar a extensão da toxicidade resultante, entre eles a técnica utilizada e fatores de risco relacionados com o doente, tumor e tratamento². Em relação ao tratamento de QRT,

standard of care nos casos em estadio III e FIT, a radioterapia é administrada ao tumor do pulmão primário e gânglios linfáticos envolvidos, tipicamente na dose de 60 a 66 Gy, com frações diárias de 2 Gy, 5 vezes por semana, juntamente com quimioterapia (duplete de platino).

Muitos doentes com o diagnóstico de cancro do pulmão manifestam efeitos secundários relacionados com o tratamento oncológico, nomeadamente fadiga, dor, morbidade cardiovascular, sarcopenia, descondicionamento físico com comportamentos sedentários associados e inatividade física. A ansiedade, depressão, problemas no sono, isolamento social e a baixa autoestima também atingem muitas vezes estes doentes, afetando negativamente a sua qualidade de vida.^{3,15}

Assim, é clara a necessidade de desenvolver estratégias que permitam reduzir os eventos adversos da doença oncológica e/ou do seu tratamento, sendo que a atividade física tem demonstrado aqui um papel fundamental desde a prevenção até ao período após o tratamento principal.⁴⁻⁸

De acordo com as recomendações da American College of Sports Medicine (ACSM), existem evidências suficientes para concluir que doses específicas de treino aeróbio, aeróbio combinado com treino de força muscular, e/ou treino de força muscular podem melhorar os resultados de saúde comuns relacionados com o cancro, incluindo ansiedade, sintomas depressivos, fadiga, funcionamento físico, e qualidade de vida relacionada com a saúde.⁹

No caso específico do cancro do pulmão, os estudos têm demonstrado que a atividade física e o exercício físico são intervenções não farmacológicas que condicionam melhoria na qualidade de vida, fadiga, condição cardiorrespiratória, função pulmonar, massa muscular e força e status psicológico nestes pacientes. Além disso, os estudos demonstram que os níveis de condição fi-

sica, especialmente a capacidade cardiorrespiratória e força muscular são fatores preditores independentes de sobrevivência. Porém, apesar da evidência crescente que suporta a segurança e a eficácia de exercício físico no cancro do pulmão, quer após cirurgia quer durante os tratamentos, a maioria dos pacientes apresentam níveis insuficientes de exercício ou sedentarismo e isto acaba por contribuir para uma diminuição da qualidade de vida, da capacidade funcional com atrofia muscular ou fraqueza e agravamento dos sintomas, nomeadamente níveis de dispneia.

De facto, vários estudos observacionais em cancro do pulmão, reportaram uma correlação inversa entre a atividade física e sintomas de fadiga⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Uma meta-análise mostrou que a combinação de exercício físico e intervenção psicológica é mais eficaz que a abordagem farmacológica no que respeita ao controlo da fadiga⁵¹.

Relativamente à qualidade de vida, uma revisão sistemática incluindo 16 ensaios clínicos randomizados e controlados com inclusão de diferentes tipos de cancro nomeadamente cancro do pulmão, concluiu que o exercício físico melhorou significativamente a qualidade de vida dos doentes durante e após os tratamentos²¹.

Em relação à função pulmonar, no cancro do pulmão, um estudo retrospectivo envolvendo doentes com cancro do pulmão estadios IIB a IV, avaliou o efeito de um programa de reabilitação na função pulmonar mostrando um efeito positivo, nomeadamente aumento na capacidade vital forçada (FVC) e no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1), apesar de ter ocorrido diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO)²².

No que respeita à aptidão cardiorrespiratória, o consumo máximo de O₂ (VO₂máx) e o teste de 6 minutos de marcha são as formas mais comuns de avaliar nos doentes com cancro do pulmão.

A aptidão cardiorrespiratória reflete a capacidade de captar, transportar e usar o oxigénio e é um importante indicador da funcionalidade, saúde e longevidade. Tal como a função pulmonar, o VO_2 máx pode fornecer informação diagnóstica e prognóstica importante, sendo um preditor independente de sobrevivência²³. A aptidão cardiorrespiratória envolve vários passos consecutivos, incluindo o sistema respiratório, cardiovascular, sanguíneo e músculo esquelético. Na população saudável, o componente mais importante que limita a capacidade no exercício é o músculo cardíaco²⁴. Pelo contrário, no caso de cancro do pulmão, vários fatores relacionados com o tumor contribuem para a diminuição da aptidão cardiorrespiratória. A presença da massa tumoral pode afetar o sistema respiratório reduzindo a capacidade de difusão e a capacidade oxidativa do músculo esquelético é prejudicada pela redução da densidade capilar e mitocondrial. Além disso, a quimioterapia e radioterapia pode influenciar negativamente a função cardíaca, a população de células sanguíneas e a função vascular²⁵. Um ensaio clínico aleatorizado controlado investigou os efeitos do treino de resistência e força de alta intensidade na aptidão cardiorrespiratória como resultado principal. 61 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células estadio I a IV foram incluídos num programa de exercício (60 minutos, três vezes por semana). Após 20 semanas, com uma taxa de adesão de 88%, os autores encontraram um aumento na aptidão cardiorrespiratória ($4.5 \pm 3.4 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) no grupo de exercício, enquanto o grupo de controlo relatou diminuição ($0.6 \pm 2.7 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$).²⁶ De forma semelhante, um estudo recente que incluiu doentes com CPCNP ressecado cirurgicamente (estadio I a II) detetou um incremento significativo no VO_2 máx no grupo de intervenção com exercício versus controlo⁽²⁷⁾. Globalmente, embora alguns

estudos não tenham verificado nenhuma alteração significativa na capacidade funcional após um programa de treino⁽³⁰⁻³³⁾, a maioria dos autores concorda com o potencial efeito benéfico do exercício na aptidão cardiorrespiratória^{26-29,34-38}.

Relativamente à força e massa muscular, um estudo investigou o impacto da força muscular na sobrevivência global e detetou que a força *handgrip* é um fator de prognóstico independente em doentes com CPNPC e cancro gastrointestinal avançado ou metastático³⁹. O que a literatura nos mostra é que indivíduos com CPNPC têm uma diminuição significativa da força *handgrip* (relacionada com a massa e força muscular) quando comparado com indivíduos saudáveis, com uma diferença mediana de -6 kg ($p = .023$).⁴⁰ Existem poucos estudos a investigar o papel do exercício na força e massa muscular nos doentes com cancro do pulmão, no entanto, Salhi et al.⁴¹ investigaram o impacto de um programa de reabilitação na massa muscular e força em 45 doentes com cancro do pulmão (estadio I a III) que foram submetidos a tratamentos radicais (cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia). A reabilitação consistiu num aquecimento inicial (20 minutos), seguido de treino de resistência dos músculos dos membros superiores e inferiores, 3 dias por semana durante 12 semanas após o término do tratamento. Após os tratamentos, foi observado um declínio significativo na massa e força muscular. No entanto, após o programa de reabilitação de 12 semanas, foi detetada uma recuperação total da força e massa muscular no braço de intervenção, enquanto o grupo controlo sofreu um novo declínio em relação à linha de base.

A prevalência de ansiedade, depressão e distúrbios do sono em doentes com cancro do pulmão é de 33%, 34% e 45% a 57%, respetivamente^{42,43}. Poucos estudos têm considerado o potencial papel do exercício na melhoria destes

sintomas em doentes com cancro do pulmão. No entanto, alguns estudos encontraram efeitos positivos, nomeadamente uma redução significativa dos níveis de ansiedade e depressão, com efeito sustentado ao longo do tempo⁴⁴. Os distúrbios de sono são um problema comum em doentes com cancro do pulmão e o exercício físico parece contribuir para uma melhoria da qualidade de sono nestes doentes. Um estudo de Chen et al, mostrou que 12 semanas de exercício de moderada intensidade é eficaz ao longo do tempo na melhoria da qualidade de sono em doentes com cancro do pulmão (estádios I-IV) comparando com um grupo controlo⁴⁵.

O mecanismo principal que justifica o impacto do exercício físico nos resultados clínicos destes doentes prende-se com a capacidade deste em conter as habilidades adquiridas pelas células tumorais e, ao mesmo tempo, na prevenção dos eventos adversos induzidos pelos tratamentos oncológicos¹². A hipótese principal assenta no controlo da inflamação crónica de baixo grau e a modulação das substâncias metabólicas como insulina, glicose, fatores de crescimento tipo insulina e hormonas sexuais. Além disso, parece que o exercício físico pode ter impacto no stress oxidativo e função imunitária, modificando alguns dos fatores cruciais relacionados com o microambiente tumoral (angiogénese, proliferação e apoptose)¹³.

Segundo as novas guidelines da ASCO, os prestadores de cuidados oncológicos devem recomendar exercício físico aeróbico e de resistência de forma regular durante o tratamento ativo com intenção curativa, sendo essencial uma prescrição individualizada e devidamente adaptada à condição física e comorbilidades de cada doente. Além disso, está demonstrada que a supervisão do exercício físico por profissionais de exercício certificados aumenta a eficácia e a segurança da sua prática.¹⁰

As recomendações do ACSM propõem prescrições standard de exercício físico para os indicadores em que a evidência é moderada a forte - ansiedade, depressão, fadiga, qualidade de vida, linfedema, função física, saúde óssea e sono.^{9,11}

Assim, as principais organizações internacionais recomendam, para os sobreviventes de cancro, uma acumulação semanal de, pelo menos, 150 minutos/semana de atividade física aeróbia de intensidade moderada, ou um mínimo semanal de 75 minutos/semana de atividade aeróbia de intensidade vigorosa, ou ainda uma combinação equivalente de ambas as intensidades.⁹ Já o treino de fortalecimento muscular deve ser realizado em pelo menos, dois dias por semana e envolver os principais grupos musculares⁹. A este nível, devem ser privilegiados, quando possível, os exercícios dinâmicos, explorando as contrações concêntricas e excêntricas. Portanto, em termos práticos, as recomendações na generalidade podem ser: durante um mínimo de 12 semanas, realizar exercício físico 3 vezes por semana, cada sessão com 30 minutos de treino aeróbio de intensidade moderada; ou durante um mínimo de 6 a 12 semanas, 2 vezes por semana de treino combinado, de resistência 30 minutos (conjunto de exercícios dos membros superiores e inferiores), 2 séries de 8 a 15 repetições, e aeróbio 30 minutos de intensidade moderada.

Até à data deste artigo, não existem, no entanto, guidelines específicas no que respeita ao exercício físico em doentes com cancro do pulmão e o seu potencial impacto ainda carece de uma completa interpretação. Além disso, apesar de alguns estudos terem investigado o papel do exercício físico em doentes com cancro do pulmão, existe escassez de dados relativamente aos doentes tratados com QRT. A maioria dos dados disponíveis baseiam-se no contexto cirúrgico.

É de notar que também ainda é desconhecido o efeito do exercício físico em combinação com a imunoterapia com anticorpos anti-PDL1 que muitos destes doentes após QRT fazem durante um ano. Ou seja, ainda não está claro se o exercício físico pode potencialmente atuar como adjuvante à imunoterapia anti-PDL1, aumentando a resposta anti-tumoral. O que se sabe é que o exercício físico aeróbio de moderada intensidade tem impacto na função imunitária. Especificamente, a imunidade inata pode ser regulada pelo exercício através da reprogramação do microambiente tumoral e estimulação das linhagens celulares mielóides para fenótipo anti-tumorigénico. A evidência mais forte prende-se com a mobilização e redistribuição de linfócitos natural killer (NK) para o ambiente tumoral, apontando para um efeito anti tumoral direto do exercício, embora também tenham sido relatadas alterações na imunidade adaptativa com o exercício a potenciar a mobilização, redistribuição e ativação de linfócitos T (principalmente, linfócitos T citotóxicos CD8+), aumentando a sua infiltração no estroma tumoral⁵⁴⁻⁵⁸. Um estudo de Asunción Martín-Ruiz et al.⁵⁹ mostrou que quando o exercício físico foi combinado com imunoterapia, ambos os tratamentos influenciaram a regressão tumoral através de um aumento da necrose e diminuição do índice proliferativo. Assim, este estudo sugeriu que o treino de resistência e aeróbio deve ser estudado como adjuvância ao tratamento de imunoterapia no cancro do pulmão de não pequenas células.

CONCLUSÃO

Muitas perguntas ainda estão por responder acerca da prescrição ideal de exercício e do seu impacto real na taxa de sobrevivência, nos efeitos adversos do tratamento e na qualidade de vida

dos doentes com cancro do pulmão. Os resultados dos estudos atuais ainda não são totalmente esclarecedores devido a uma série de limitações como o pequeno número de doentes incluídos (a maioria afetados por cancro do pulmão em fase inicial), limitações metodológicas dos ensaios realizados e falta de programas de exercício personalizados, tendo em conta as características individuais dos doentes, comorbidades e preferências. No entanto parece ser um componente importante no tratamento do CPNPC, quer no controlo tumoral, quer no controlo de sintomas, sendo recomendada atividade física regular a estes doentes pelas principais organizações internacionais.

ORCID

Sara Simões  [0009-0007-3473-7149](https://orcid.org/0009-0007-3473-7149)
Marina Amorim  [0000-0001-5693-4855](https://orcid.org/0000-0001-5693-4855)
Mário Esteves Leal  [0000-0003-1831-1993](https://orcid.org/0000-0003-1831-1993)
Sofia Ramos  [0000-0002-5096-6490](https://orcid.org/0000-0002-5096-6490)
Carlos Fardilha  [0009-0001-7589-4331](https://orcid.org/0009-0001-7589-4331)
Paulo Costa  [0000-0002-9140-6035](https://orcid.org/0000-0002-9140-6035)

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2021 Feb 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338>.
2. Miller KD, Triano LR. Medical issues in cancer survivors—a review. *The Cancer Journal*. 2008; 14(6):375-387.
3. Naughton MJ, Weaver KE. Physical and mental health among cancer survivors: considerations for long-term care and quality of life. *North Carolina medical journal*. 2014;75(4):283-286.

4. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. *Epidemiologic reviews*. 2017;39(1):71-92.
5. Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, et al. Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*. 2017;bjsports-2017-097891.
6. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone J, Loblaw A, Petrella T. Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2017;24(1):40.
7. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship: research and practice*. 2010;4(2):87-100.
8. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, et al. American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2391.
9. Campbell KL, Winters-Stone K, Wiskemann J, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2375–90. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
10. Cormie P, Atkinson M, Bucci L, et al. Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. *Med J Aust*. 2018;
11. Ferioli M, Zauli G, Martelli AM, et al. Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments. *Oncotarget*. 2018;9(17):14005.
12. Avancini A., Sartori G., Gkoutakos A., Casali M., Trestini I., Tregnago D., Bria E., Jones L.W., Milella M., Lanza M., et al. Physical Activity and Exercise in Lung Cancer Care: Will Promises Be Fulfilled? *Oncologist*. 2020;25:e555–e569. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0463.
13. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS et al. Efficacy and mechanisms of aerobic exercise on cancer initiation, progression, and metastasis: A critical systematic review of in vivo preclinical data. *Cancer Res* 2016;76:4032–4050.
14. Spigel, D. R. et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 40, 1301–1311 (2022).
15. Slezak J, Kura B, Ravingerová T, et al. Mechanisms of cardiac radiation injury and potential preventive approaches. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015, 93, 737–753.
16. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: epidemiology, etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41:1–24. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
17. Aupérin A, Meta -Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small -Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* (2010)
18. D'Silva A, Gardiner PA, Boyle T et al. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with health-related quality of life among lung cancer survivors: A quantile regression approach. *Lung Cancer* 2018; 119:78–84.
19. Janssen SM, Abbink JJ, Lindeboom R et al. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: An observational study. *J Cardio pulm Rehabil Prev* 2017; 37:65–71.
20. Lin YY, Rau KM, Lin CC. Longitudinal study on the impact of physical activity on the symptoms of lung cancer survivors. *Support Care Cancer* 2015; 23:3545–3553.
21. Gerritsen JK, Vincent AJ. Exercise improves quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2016; 50:796–803.
22. Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149:569–573.
23. Licker M, Triponez F, Diaper J et al. Preoperative evaluation of lung cancer patients. *Curr Anesthesiol Rep* 2014;4:124–134.
24. Dempsey JA. J.B. Wolffe memorial lecture. Is the lung built for exercise? *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:143–155.
25. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS et al. Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:288–296.

26. Edvardsen E, Skjonsberg OH, Holme I et al. High-intensity training following lung cancer surgery: A randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70:244–250.
27. Messaggi-Sartor M, Marco E, Martínez-Téllez E et al. Combined aerobic exercise and high-intensity respiratory muscle training in patients surgically treated for non-small cell lung cancer: A pilot randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019;55:113–122.
28. Quist M, Rorth M, Langer S et al. Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy: A pilot study. *Lung Cancer* 2012; 75:203–208.
29. Salhi B, Haenebalcke C, Perez-Bogerd S et al. Rehabilitation in patients with radically treated respiratory cancer: A randomised controlled trial comparing two training modalities. *Lung Cancer* 2015;89:167–174.
30. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J et al. Perioperative rehabilitation in operable lung cancer patients (PROLUCA): A feasibility study. *Integr Cancer Ther* 2016;15:455–466.
31. Andersen AH, Vinther A, Poulsen LL et al. A modified exercise protocol may promote continuance of exercise after the intervention in lung cancer patients—A pragmatic uncontrolled trial. *Support Care Cancer* 2013;21:2247–2253.
32. Dhillon HM, Bell ML, van der Ploeg HP et al. Impact of physical activity on fatigue and quality of life in people with advanced lung cancer: A randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2017;28: 1889–1897.
33. Temel JS, Greer JA, Goldberg S et al. A structured exercise program for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:595–601.
34. Janssen SM, Abbink JJ, Lindeboom R et al. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: An observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017; 37:65–71.
35. Kuehr L, Wiskemann J, Abel U et al. Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46:656–663.
36. Hwang CL, Yu CJ, Shih JY et al. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer* 2012;20: 3169–3177.
37. Henke CC, Cabri J, Fricke L et al. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIa/IIIb/IV. *Support Care Cancer* 2014;22:95–101.
38. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC et al. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: A pilot study. *Lung Cancer* 2006; 52:257–260.
39. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3261–3270.
40. Cavalheri V, Jenkins S, Cecins N et al. Impairments after curative intent treatment for non-small cell lung cancer: A comparison with age and gender-matched healthy controls. *Respir Med* 2015;109:1332–1339.
41. Salhi B, Huysse W, Van Maele G et al. The effect of radical treatment and rehabilitation on muscle mass and strength: A randomized trial in stages I-III lung cancer patients. *Lung Cancer* 2014;84:56–61.
42. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: Prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18:893–903.
43. Chen ML, Yu CT, Yang CH. Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer* 2008;62: 391–400.
44. Chen HM, Tsai CM, Wu YC et al. Randomised controlled trial on the effectiveness of home-based walking exercise on anxiety, depression and cancer-related symptoms in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 2015;112: 438–445.
45. Chen HM, Tsai CM, Wu YC et al. Effect of walking on circadian rhythms and sleep quality of patients with lung cancer: A randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2016;115:1304–1312.
46. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ [Internet]*. 2010 Mar 27 [cited 2021 Feb 15];340(7748):698–702.
47. Hoffman AJ, Brintnall RA, Brown JK, Eye A Von, Jones LW, Alderink G, et al. Too sick not to exercise: Using a 6-week, home-based exercise intervention for cancer-related fatigue self-management for post-surgical non-small cell lung cancer patients. *Cancer*

- Nurs [Internet]. 2013 May [cited 2021 Feb 23];36(3): 175–88.
48. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer [Internet]. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2020 Oct 4].
49. Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M, Solomon M, Young J. Preoperative exercise halves the post-operative complication rate in patients with lung cancer: A systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer [Internet]. Vol. 52, British Journal of Sports Medicine. BMJ Publishing Group; 2018 [cited 2021 Feb 15].
50. Nugent SM, Golden SE, Hooker ER, Sullivan DR, Thomas CR, Deffebach ME, et al. Longitudinal Health-related Quality of Life among Individuals Considering Treatment for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Feb 14];17(8):988–97.
51. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD006145.
52. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al., ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv1eiv21.
53. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24): 2342e2350.
54. Krüger K, Lechtermann A, Fobker M, Völker K, Mooren FC. Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* 22: 324–338, 2008. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.008.
55. Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer Journal* 21: 111– 116, 2015. doi: 10.1097/PPO.0000000000000096.
56. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, Johannesen HH, Becker JC, Pedersen KS, Dethlefsen C, Nielsen J, Gehl J, Pedersen BK, Thor Straten P, Hojman P. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism* 23: 554–562, 2016. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.011
57. Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer* 17: 545–549, 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.78.
58. Krüger K, Lechtermann A, Fobker M, Völker K, Mooren FC. Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* 22: 324–338, 2008. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.008.
59. Martín-Ruiz, A. et al. Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma. *Exerc. Immunol. Rev.* 26, 100–115 (2020).
60. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-338.

A radioterapia adaptativa na era da medicina personalizada: Onde estamos e para onde vamos?

Catarina Travancinha¹ , Gonçalo Fernandez¹ 

¹ Departamento de Radioterapia Hospital CUF Descobertas/ Instituto CUF Oncologia

ABSTRACT

Na era da Medicina Personalizada, também a Radioterapia (RT) tem vindo a sofrer uma mudança de paradigma. A Radioterapia standardizada, baseada em métodos de imagem 2D, com pouca informação anatómica e perspectiva de “*one fits all*”, tem vindo a ser substituída por esquemas individualizados, adaptativos e “*custom made*”, perspectivando um maior encontro entre as necessidades de cada um e uma visão mais holística da doença e do doente. Mas como o podemos fazer e executar na prática? Em que se aplica o conceito de personalização na Radioterapia, em geral, e no tratamento do Cancro do Pulmão em particular? Qual o seu impacto no nosso dia-a-dia? São estas e mais questões que tentaremos responder neste artigo de revisão.

Key-words: NSCLC, Adaptive Radiation Therapy, Precision, PULSAR, Radiomics, Biomarkers

© 2023 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A Radioterapia Adaptativa (ART) tem sido alvo de pesquisa desde o final da década de 90, quando Yan *et al* publicaram o primeiro artigo discutindo o conceito matemático e os benefícios potenciais desta abordagem¹. A ART incorpora alterações na anatomia e/ou desvios na dose administrada planeada devido a mudanças na configuração do doente ou desvios na administração, de modo a estimar a dose real entregue, à medida que o tratamento avança². O seu prin-

cipal objectivo é a reprodutibilidade e personalização, mas esta abordagem é muito lata e poderá integrar diversas dimensões, sempre na perspectiva de individualizar, adaptar e melhorar os resultados, quer no que toca à eficácia do tratamento propriamente dito, quer às toxicidades. Mas até que ponto avançámos no campo da ART na prática clínica? E que novas tecnologias têm vindo a abrir portas?

O Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo a causa mais frequente de morte por doença oncológica, responsável por cerca de

13% de todos os diagnósticos e 28% de todas as mortes por cancro, é uma área com grande potencial para esta avaliação. É também, pelo seu *turn over* celular acelerado, muito mutável durante o processo de tratamento, exigindo uma avaliação frequente. *Knapp et al* relataram que cerca de 30% dos doentes com CPNPC em tratamento obtiveram uma diminuição significativa do tumor durante a RT³. *Kwint et al* avaliaram 177 doentes submetidos a RT definitiva e a avaliação das imagens de CBCT durante o tratamento demonstrou uma percentagem elevada de alterações anatómicas intra-torácicas (72%). Da mesma forma, relatam que 36% dos doentes apresentaram diminuição significativa do tumor, 12% com necessidade de re-planeamento urgente⁴.

Então como conseguimos acompanhar estas alterações? Como prever a resposta tumoral e prognóstico destes doentes? Que associações nos permitem maior adaptação e personalização nesta patologia?

No seu início, a ART foi frequentemente implementada para refinar os volumes-alvo de planeamento e tomar em consideração informações adicionais obtidas durante o período de tratamento. Se o doente emagrecia ou o volume diminuía, levava-se a cabo uma nova TC de planeamento para reajuste dos volumes. Com o avanço da visualização diária por meio de imagens no aparelho, a ART avançou para permitir a modificação do plano de tratamento, diariamente se necessário, usando informações anatómicas e funcionais adquiridas ao longo do mesmo, permitindo assim a correcção do plano para levar em conta a nova representação do doente. Assim, melhora a reprodutibilidade e possibilita uma redução de margens, com maior segurança e eficácia⁵. O novo plano de tratamento pode ser gerado utilizando os mesmos critérios clínicos do plano original. No entanto, este processo é tipicamente *ad hoc* e não nos permite

obter conhecimento sobre a dose administrada, as taxas de toxicidade e o benefício da adaptação. Também corre o risco de sobrecarregar os recursos clínicos com pouco benefício ou de se perder a oportunidade de melhorar a proporção terapêutica se o tempo de adaptação for perdido. Além disso, há pouca informação disponível para alimentar uma base de dados para melhorar resultados, desenhar ensaios clínicos ou desenvolver protocolos. **À medida que a tecnologia evolui, o grau de dificuldade da RT aumenta, tal como aumentam as possibilidades de utilização de ART.** A imagem volumétrica e a auto segmentação permitem o cálculo da dose diária, permitindo que decisões sobre a adaptação sejam tomadas com base em informações dosimétricas, em vez de apenas informações geométricas. Os dados mostraram que a imagem adquirida no aparelho de tratamento (CBCT) pode ser calibrada para permitir cálculos de dose diretamente na imagem, permitindo uma adaptação diária ao estado/anatomia do doente, o chamado plano do dia⁶.

Vários fatores têm vindo a contribuir para o avanço contínuo da radioterapia adaptativa, mais notavelmente os avanços computacionais, especificamente a inteligência artificial (IA), imagens avançadas no acelerador linear e a quantidade crescente de dados adquiridos em ensaios clínicos acerca da utilização de radiómica, genómica e fraccionamentos adaptados, quer ao doente, quer à doença, favorecendo a sua utilização. Este artigo pretende avaliar a situação atual e os rumos futuros da ART.

IMAGEM IN-ROOM

No advento da ART, as imagens na sala (*in-room*) consistiam principalmente em imagem “tipo Rx”, bidimensionais (2D), permitindo a visualização apenas da anatomia óssea, que servia

de guia ao posicionamento e tratamento. Estas deram origem a imagens mais informativas, tridimensionais (3D), que permitem uma avaliação mais precisa dos tecidos moles. Hoje, os avanços na tecnologia de imagem na sala de tratamento permitem visualizar, em cada fração, a resposta anatômica e, em alguns casos, funcional, com o doente deitado na mesa de tratamento. A procura de maior reprodutibilidade e maior qualidade de imagem, levou-nos ao desenvolvimento de melhores métodos de imagem de verificação. Neste momento temos soluções de **imagens in room**, tais como TC na sala de tratamento (*CT on rails*), sistema em que o doente não se desloca através do aparelho de TC, mas sim o aparelho de TC, montado num conjunto de carris, se desloca pelo doente, sem este alterar o seu posicionamento (ver Figura 1). As imagens diárias, com maior definição que um CBCT convencional, são efectuadas imediatamente antes do tratamento. O **MRI-linac** integra uma máquina de ressonância magnética (MRI) com um acelerador linear. Estes dois importantes instrumentos, utilizados separadamente no tratamento do cancro durante muitos anos, podem agora ser utilizados em simultâneo para obter uma maior precisão (vide Figura 2)^{7,8}.

Para além disso, os avanços na tecnologia de imagem reconstrução de imagens de verificação 4D, técnicas de gating, verificação de superfície (SGRT) e o uso da imagens de verificação para radioterapia adaptativa, permitem melhoria da detecção de resposta anatômica e melhor compreensão de aspectos fisiológicos do movimento. Novas imagens para direccionamento de tumores na sala de tratamento continuam a ser desenvolvidas, incluindo a integração do PET.

RADIÓMICA

A **Radiômica** tornou-se um método de análise de imagens muito popular nos últimos anos. A sua principal hipótese é que as imagens médicas contêm informação biológica, prognóstica e preditiva que não é revelada apenas pela observação. A radiômica calcula as características da imagem e utiliza métodos estatísticos para identificar as que estão mais fortemente associadas ao resultado. Isto baseia-se em anos de investigação sobre diagnóstico assistido por computador e reconhecimento de padrões¹¹. Na radiômica, a informação é extraída de imagens digitais, uti-

Figura1. A) Esquema de um sistema de TC sobre carris (*CT on rails*): mostra os dois eixos de rotação da marquesa: C1 é o eixo de rotação convencional em relação ao isocentro do acelerador linear e C2 é o eixo de rotação da marquesa para alinhamento com o aparelho de TC, que se desloca sobre carris ao longo do eixo de exame (14). **B)** Exemplificação de imagem de verificação em CBCT vs imagem adquirida em *CT on rails* (vCT)⁹.

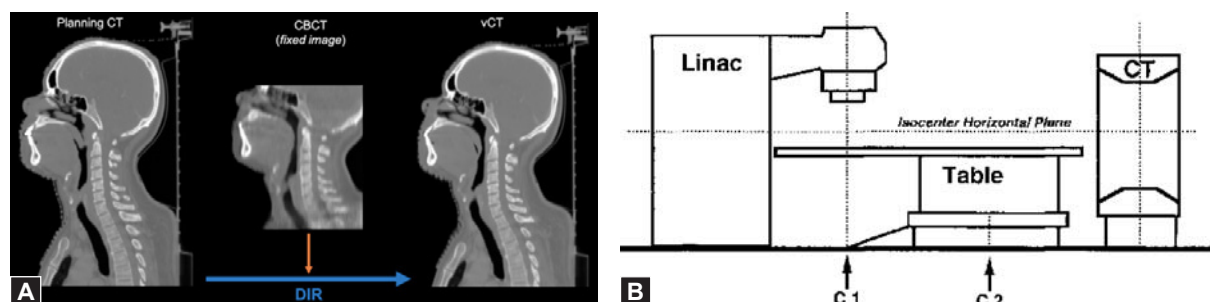
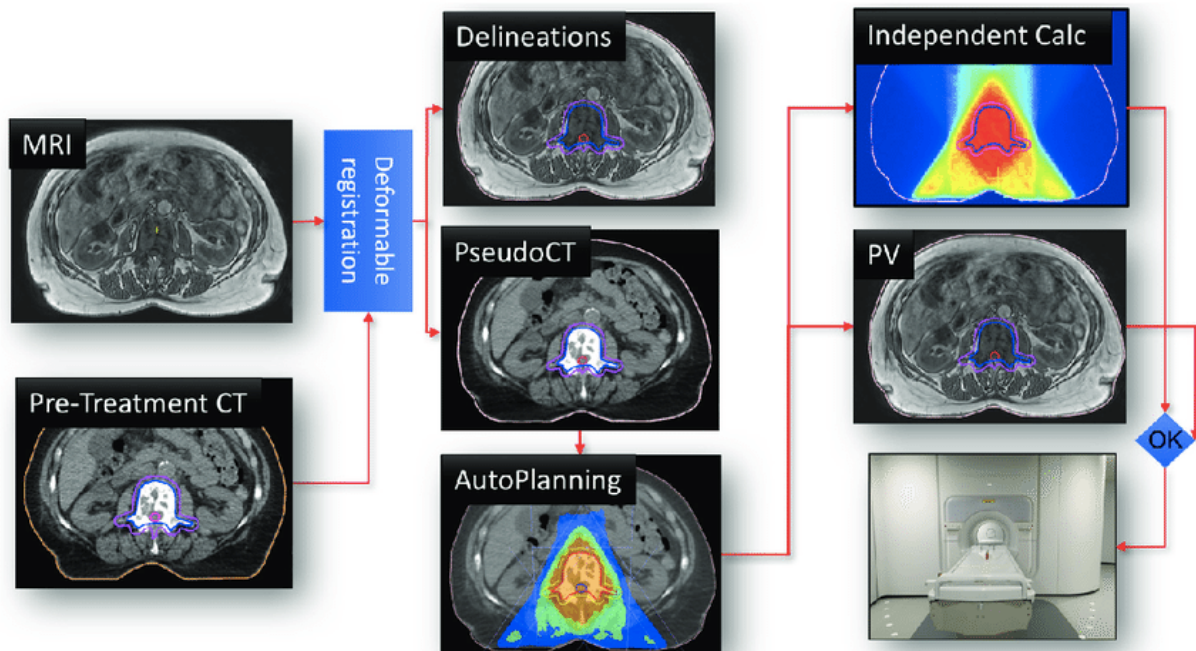


Figura 2. Fluxo de trabalho em linha do tratamento MRI-Linac. A RMN em linha é registada na TC pré-tratamento para gerar uma TC deformada e para se transferirem os contornos pré-tratamento. É gerado automaticamente um plano de IMRT, que é validado através de cálculos de dose independentes e, após a verificação da posição através de uma RM adicional, é iniciada a aplicação do feixe no MRI-Linac¹⁰.



lizando algoritmos informáticos para formar “assinaturas radiômicas”. Embora o potencial da radiômica para ajudar a medicina personalizada seja amplamente reconhecido, existem várias limitações técnicas que impedem a tradução de biomarcadores.

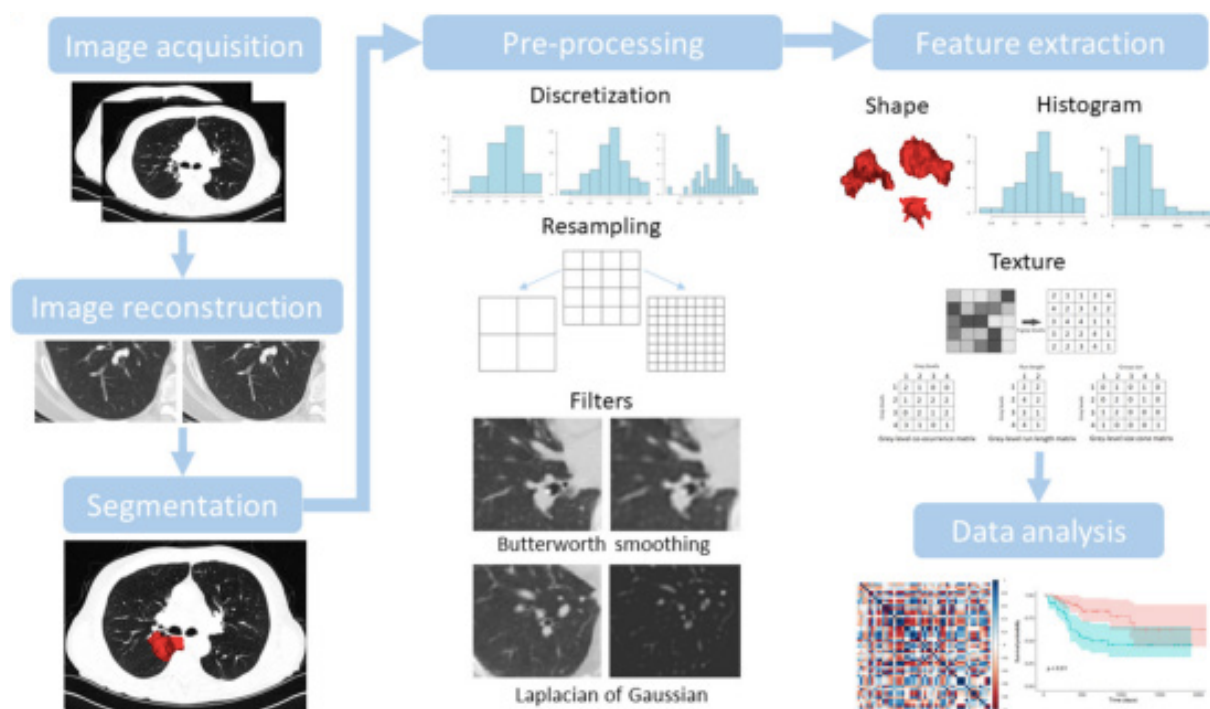
Uma das utilizações mais frequentemente estudadas da radiômica é para aplicações de medicina personalizada no Cancro do Pulmão de não pequenas células (NSCLC)¹³.

Estratégias recentes e promissoras baseadas na radiômica ou em biomarcadores poderiam ser interessantes e menos invasivas para o diagnóstico destes tumores. Os sistemas de diagnóstico assistido por computador podem ajudar a melho-

rar o desempenho dos radiologistas na detecção de tumores, podendo ainda ser melhorados pela radiômica¹⁵. Alguns modelos demonstraram bons resultados na antecipação de nódulos potencialmente malignos, com uma precisão de 80%, melhor do que as pontuações de risco McWilliams¹⁶ e Lung-RADS¹⁷ recentemente desenvolvidas. No entanto, o modelo ideal a aplicar permanece desconhecido.

Outra potencial utilização será no diagnóstico. Se, em vez de obtermos material histológico para um diagnóstico definitivo, a radiômica pudesse ajudar? Para além de ser um procedimento invasivo, que pode dar origem a dificuldades técnicas ou complicações, alguns doentes, devido ao seu

Figura 3. Visualização das etapas do fluxo de trabalho radiômico. Primeiro, as imagens são adquiridas e reconstruídas, a região de interesse é segmentada para extração das características, para que a análise de dados encontre correlações entre estas e o resultado especificado¹⁴.



estado de saúde, não podem ser submetidos a uma biópsia. A radiômica constitui uma alternativa promissora neste contexto. A partir do exame de TC podem ser extraídas informações para caracterizar a histologia do tumor, ou mesmo o seu estado mutacional, informação essencial no paradigma atual do tratamento do CPNPC. Raniery *Ferreira et al.* construíram diferentes modelos de aprendizagem automática para o reconhecimento de padrões histopatológicos. A partir de um conjunto de dados de 68 tumores malignos do pulmão com histologia confirmada, extraíram características radiômicas, tendo obtido uma AUC de 0,71 no reconhecimento de padrões histopatológicos com características radiômicas¹⁸.

A RT tem um papel transversal no tratamento do CPNPC. No cancro do pulmão localmente avançado, a RT, frequentemente associada a terapias sistémicas, é a opção padrão. Em estadio inicial, é a radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT) a técnica de eleição. A radiosensibilidade varia em grande medida consoante os tipos de tumor e também entre doentes com o mesmo tipo de tumor. Já estão disponíveis biomarcadores que prevêm o resultado clínico após a radioterapia, mas os seus níveis de evidência são heterogéneos²⁰. Vários estudos tentaram prever diferentes parâmetros clínicos, como o controlo local e/ou a sobrevivência livre de doença e/ou a sobrevivência global^{21,22}, com boa precisão. Outros

Tabela 1. Principais estudos relativos à histologia e caracterização radio-genómica¹⁹.

Reference	Application	Number of cases	Imaging modality	Algorithm	Segmentation	Feature types	No of features	Validation	Results
Histology subtypes									
Wu et al. (40)	Prediction of histology subtype	350 (198 for Training)	CT	Naïve Baye's classifier	Manually segmented	Shape, 1 st order, 2 nd order	5	Independent	AUC 0,72
Raniery Ferreira et al. (41)	Prediction of histology subtype	68 (52 for Training)	CT	RBF-based ANN	Semi-Automatically segmented	Shape, 1 st order, 2 nd order	100	Sample split	AUC 0,71
Genomic alterations									
Zhang et al. (45)	Prediction of EGFR mutation	180 (140 for Training)	CT	multivariate analysis	Manually segmented	Clinical, Shape, 1 st order, 2 nd order	7	Sample split	AUC 0,87
Velazquez et al. (46)	Prediction of EGFR and KRAS mutation	381 (190 for Training)	CT	RFC	Manually segmented	Clinical, Shape, 1 st order, 2 nd order	25	Independent	AUC 0,86
Zhao et al. (47)	Prediction of EGFR subtype	637 (322 for Training)	CT	multivariate analysis	Manually segmented	Clinical, Shape, 1 st order, 2 nd order	11	Sample split	AUC 0,76
Wang et al. (48)	Prediction of EGFR mutation	843 (603 for Training)	CT	CNN	Manual segmentation	Deep features	NE	Independent	AUC 0,81
Zhang et al. (49)	Prediction of EGFR mutation	248 (175 for Training)	PET, CT	Logistic regression	Semi-Automatically segmented	Clinical, Shape, 1 st order, 2 nd order	13	Sample split	AUC 0,87
Yoon et al. (51)	Prediction of ALK status	539	PET, CT	Logistic regression	Semi-Automatically segmented	Clinical, Shape, 1 st order, 2 nd order	7	Cross validation	sensitivity and specificity, 0.73 and 0.70, respectively

ALK, anaplastic lymphoma kinase; ANN, artificial neural network; AUC, area under the curve; CNN, convolutional neural network; CT, computed tomography; EGFR, epidermal growth factor receptor; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NE, not evaluable; PET, positron emission tomography; RBF, radial basis function; SVM, support vector machine.

tentaram prever a toxicidade induzida pela radiação²³, em particular para diferenciar bons e maus respondedores e prever o sucesso ou insucesso do tratamento instituído e/ou as toxicidades.

A radiómica pode ainda desempenhar um papel importante na previsão do prognóstico e da resposta ao tratamento, a fim de adaptar as estratégias de tratamento, com vista à medicina personalizada, nomeadamente no que toca ao tratamento de RT (24). A avaliação da literatura sobre radiómica em CPNPC revela a taxa exponencial de publicação de novos estudos que, nas suas conclusões, apresentam uma visão muito

optimista do potencial desta especialidade. No entanto, não existe uma assinatura radiómica única ou abordagem metodológica amplamente utilizada, pelo que é necessário mais esforço para identificar candidatos para avançar em estudos multicêntricos de maior dimensão.

ART ORIENTADA POR BIOMARCADORES

A avaliação tradicional da resposta ao tratamento com base no tamanho do tumor e na alteração anatómica nem sempre é correlacionada

com o resultado final do tratamento. As alterações a nível fisiológico e molecular caracterizam a verdadeira resposta biológica subjacente ao tratamento com RT e geralmente ocorrem muito antes das alterações morfológicas detectáveis. Portanto, os biomarcadores são a grande promessa para a ART, permitindo que o plano de tratamento seja ajustado em qualquer altura, com base na resposta biológica individual do doente. Estudos recentes mostraram resultados promissores na monitorização de alterações biológicas e funcionais tumorais, usando sistema de orientação de imagem de máquinas de tratamento de RT, para potencial **ART guiada por imagem biológica**.

A modelagem biológica é cada vez mais importante na prática clínica da RT (Figura 4). Acredita-se que possa ajudar na individualização do tratamento permitindo a identificação de moléculas, marcadores metabólicos e/ou de imagem, que permitam prever a resposta e a tolerância ao tratamento. No CPNPC, vários biomarcadores têm sido estudados, alguns mesmo já incluídos na prática clínica quotidiana, incluindo mutações genéticas (como EGFR, ALK, ROS, MET, RET, BRAF, KRAS), expressão proteica (por exemplo, PD-L1), biomarcadores de imagem (por exemplo, exames PET) ou biomarcadores de resposta.

1) Biomarcadores séricos e/ou tecidulares:

- DNA circulante (cfDNA): Alterações nos níveis de cfDNA pode fornecer informações sobre a resposta tumoral e a libertação de fragmentos de DNA devido à morte celular induzida por RT.
- Ki-67 é um marcador de proliferação celular. Uma diminuição na expressão de Ki-67 em amostras pós-tratamento pode indicar redução da proliferação de células tumorais.
- p16INK4a: Alterações na expressão de p16INK4a, uma proteína reguladora do ciclo

celular, podem estar associadas à resposta à radiação.

2) Biomarcadores de danos e reparos no DNA:

- γ -H2AX (Histona H2AX fosforilada): Níveis aumentados de γ -H2AX nas células tumorais pode indicar danos no DNA induzidos pela radiação.

3) Biomarcadores de apoptose e/ou de angiogênese:

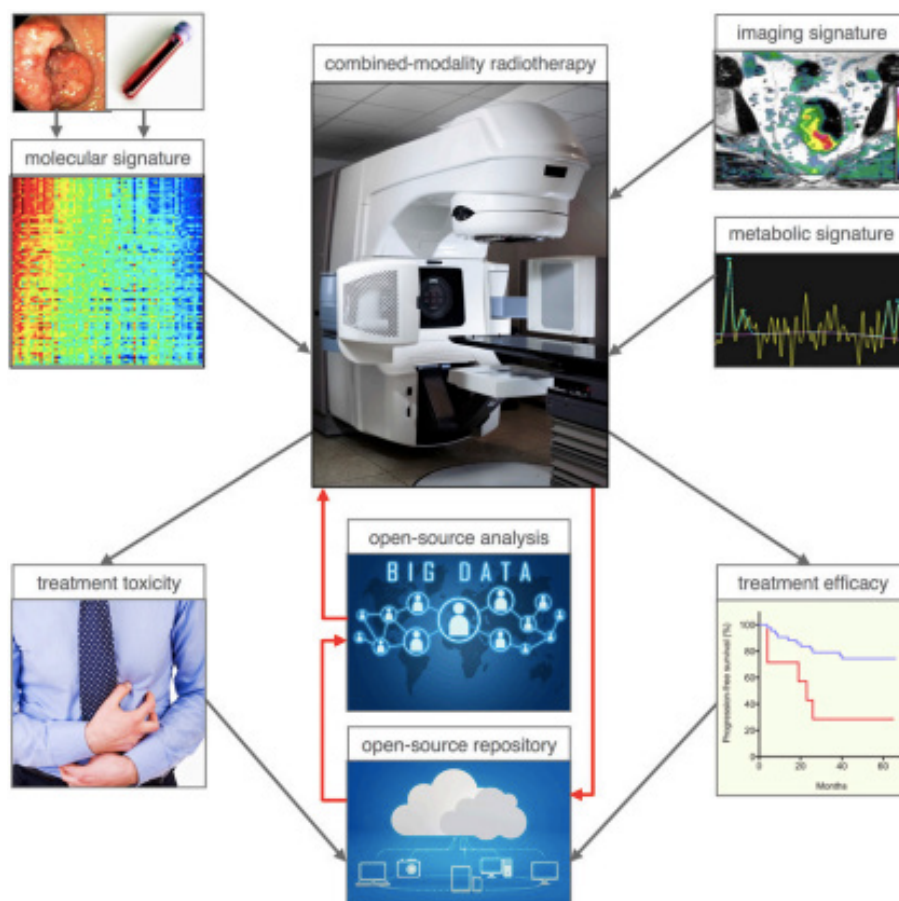
- Caspase-3 é uma enzima chave na via apoptótica. A detecção de caspase-3 clivada pode indicar apoptose em resposta à RT.
- CD31 e CD34, marcadores de células endoteliais, podem ser usados para avaliar alterações na vasculatura tumoral e na angiogênese em resposta à radiação.

4) Biomarcadores inflamatórios e de resposta imunológica:

- Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs): Mudanças na composição e densidade dos TILs no microambiente tumoral podem refletir resposta imune à radiação.
- Citocinas e Fatores de Crescimento: Alterações nos níveis de citocinas circulantes e fatores de crescimento (como TGF- β e VEGF ou TNF- α e IL-6) podem reflectir as respostas inflamatórias e angiogênicas ou respostas imunes induzidas por radiação.

Em resumo, a integração de biomarcadores na abordagem de ART no CPNPC é promissora. Permite adaptar o tratamento às características específicas do tumor e à sua resposta ao tratamento. No entanto, necessitamos de mais dados para a sua ampla utilização na clínica. A pesquisa contínua e os avanços tecnológicos provavelmente aumentarão ainda mais a eficácia desta abordagem no futuro.

Figura 4. Tecnologias biológicas e de imagem funcional são aplicadas para determinar assinaturas moleculares, metabólicas e/ou de imagem, pretendendo orientar a prática clínica²⁵.



IMPACTO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A Inteligência Artificial (IA) tem vindo a demonstrar uma capacidade imensa de integração na prática clínica oncológica e é, sem dúvida, um tema proeminente em todas as dimensões da sociedade. A IA tem potencial para melhorar a exatidão, precisão, eficiência e a qualidade global da RT. Fundamentalmente, a IA é um algoritmo de computador com diversas capacida-

des. Se pensarmos bem, a RT depende de computadores há décadas e é um dos avanços fundamentais que possibilitou a aplicação clínica da ART. Os avanços computacionais na optimização de planos, tanto em velocidade quanto em sofisticação, distribuições de dose altamente esculpidas, modelagem anatómica, reconstrução avançada de imagens e outras ferramentas, fazem parte do nosso quotidiano sem mesmo nos darmos conta²⁷.

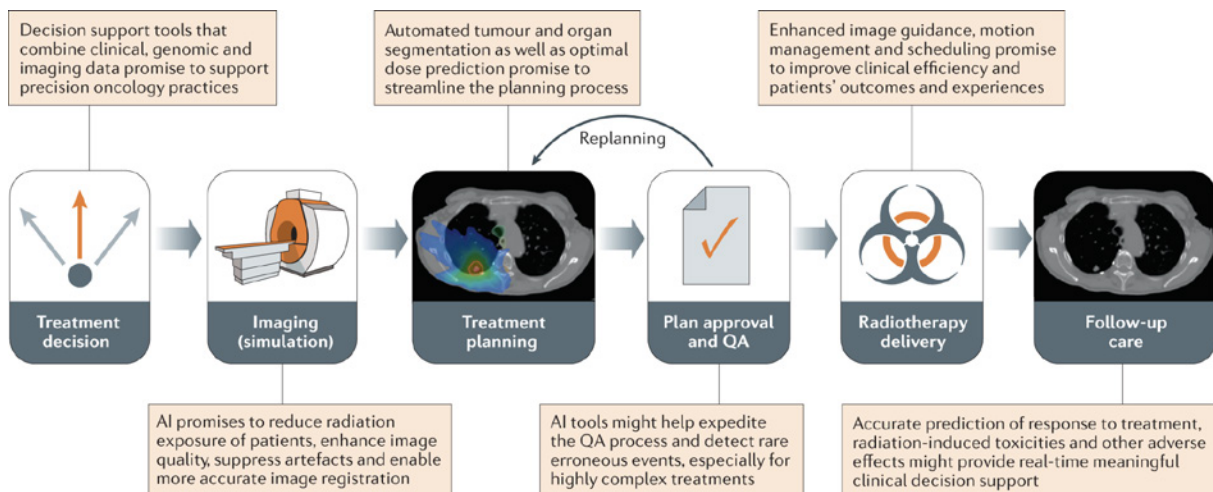
O avanço futuro da ART depende da nossa capacidade de lidar com a quantidade cada vez maior de dados que obtemos à medida que vemos mais imagens, contornos, restrições dosimétricas, etc. A maior complexidade dos planos de tratamento e necessidade crescente de transferência entre sistemas para integração do processo, tornam-no mais complicado. Todos estes dados levam a mais decisões a serem tomadas no processo de radioterapia adaptativa e em restrições de tempo mais apertadas. Tudo isso, combinado com as exigências económicas para manter baixos os custos dos cuidados de saúde e mostrar evidências de melhoria nos resultados, cria demandas incríveis no sistema, bem como oportunidades para inovação e avanço²⁸. Assim, o impacto da IA na ART tem potencial para ser muito significativo. Todos os principais componentes da radioterapia adaptativa: contorno, planeamento, controlo de qualidade (QA) e tomada de decisão podem beneficiar da ajuda da IA²⁹.

A imagem médica é parte integrante de todo o processo da doença oncológica, desde o diag-

nóstico, passando pelo tratamento, avaliação de resposta e vigilância. As informações adquiridas pela imagem são transmitidas por uma matriz de voxels, composto por valores de atenuação de raios X. Esses valores podem alcançar mais de 4096 intensidades. O olho humano, por sua vez, identifica apenas uma proporção menor dessas intensidades³⁰. Essa capacidade discriminatória limitada exige métodos de extração de informações mais precisas e otimização do conhecimento, abrindo portas para a IA nos rastreios e diagnósticos, mas também em algoritmos de predição, avaliação de resposta, acompanhamento e de detecção precoce de recidiva.

É já realidade o desenvolvimento de algoritmos que combinam variáveis clínicas com radiômica deformável através de IA, de modo a prever a resposta terapêutica e a individualizar a dose de RT prescrita. Estas ferramentas facilmente seriam aplicáveis em modelos de estratificação de risco pré tratamento, primeiramente em contexto de ensaio clínico, mas quem sabe, mais tarde, na rotina clínica³².

Figura 5. Inteligência Artificial (IA) na Radioterapia³¹.



RADIOTERAPIA PERSONALIZADA

O objetivo da RT é alcançar uma alta probabilidade de controlo tumoral com a menor probabilidade de complicação do tecido normal possível, naquilo que chamamos de janela terapêutica. O objetivo da ART é minimizar as discrepâncias entre os volumes de doses elevadas e os volumes alvo clínicos reais e, portanto, ampliar ainda mais a janela terapêutica. Esse objectivo poderá ser conseguido com uma das seguintes estratégias de adaptação: poupar os OARs e deixar inalterada a dose administrada ao PTV (cenário isofetivo) ou aumentar a dose para o PTV sem aumentar a dose aos órgãos de risco contíguos (cenário isotóxico). Uma associação de técnicas de ART (isotóxica e isoefectiva) poderá minimizar os erros dosimétricos em <1%, permitindo não só adaptações do plano de tratamento ao volume tumoral alterado com restauração da cobertura de PTV, mas também aumentar, de forma segura, a dose administrada nas regiões que mais dela necessitam, potenciando a resposta tumoral. Com estas estratégias conseguimos uma maior segurança, minimizando a dose nos órgãos de risco, e maior eficácia, permitindo um escalonamento seguro de dose³³.

Escalonamento de dose personalizado:

Ainda é matéria de discussão quais são os doentes que mais beneficiam de uma abordagem de **ART isotóxica** com um aumento de dose alvo e quais os limites superiores de dose que são apropriados. No que toca ao CPNPC, vários estudos mostraram melhores resultados com escalonamento de dose em doentes que receberam RT isoladamente ou após a indução de quimioterapia. *Ramroth et al.*³⁴, numa meta-análise envolvendo 3.795 doentes de 25 ensaios, mostraram uma maior sobrevida mediana com aumento da dose para doentes submetidos a RT exclusiva. Com tratamento concomitante de quimiorradioterapia (cQRT) ocorreu o oposto, provavelmente devido a maior toxicidade. No ensaio RTOG-0617, os doentes de CPNPC tratados com cQRT com dose de prescrição de 60 Gy tiveram melhores taxas de sobrevivência global (SG) do que os doentes que foram tratados com 74 Gy, devido a uma maior toxicidade³⁵. Uma diferente abordagem é avaliada no ensaio RTOG 1106, em que foi aplicada ART em contexto de cQRT em CPNPC, usando intensificação e individualização de dose de RT, com redução de campo após uma primeira fase (40Gy) e utilizando uma PET inteira para avaliação de campo. Comparou então

Tabela 2. Comparação de resultados entre ensaio RTOG 0617 e RTOG 1106. yr= years; OS=overall survival (ASCO, 2021).

	RTOG 0617 Control Arm	RTOG 0617 High-dose Arm	RTOG 1106 Control Arm	RTOG 1106 Adaptive Arm
3-yr OS	44.5%	31.1%	49.1%	47.5%
3-yr Local-regional failure	47.1%	50.9%	30.0%	30.2%
2-yr In-field primary tumor local control	NS	NS	58.5%	75.6%
2-yr In-field local-regional control	NS	NS	55.6%	66.3%
Cardiac event Grade 3+	17.9%	19.8%	2.6%	1.3%
Pulmonary toxicity Grade 3+	20.6%	19.3%	14.3%	23.8%
Esophagitis Grade 3+	5.0%	17.4%	7.9%	3.8%

a estratégia *standard* (60Gy/30fr) e a estratégia adaptativa (com PET interina e até 80.4Gy/30fr). Apesar de não ter atingido o seu *endpoint* primário (melhoria na sobrevivência livre de recidiva loco-regional), ao contrário da RTOG-0617, o escalonamento de dose com a estratégia adaptativa não se mostrou prejudicial, nomeadamente por aumento da toxicidade, demonstrando o potencial desta abordagem³⁶.

Estudos para refinar o conceito de RT adaptativa neste contexto deverão ser considerados, principalmente na era da imunoterapia.

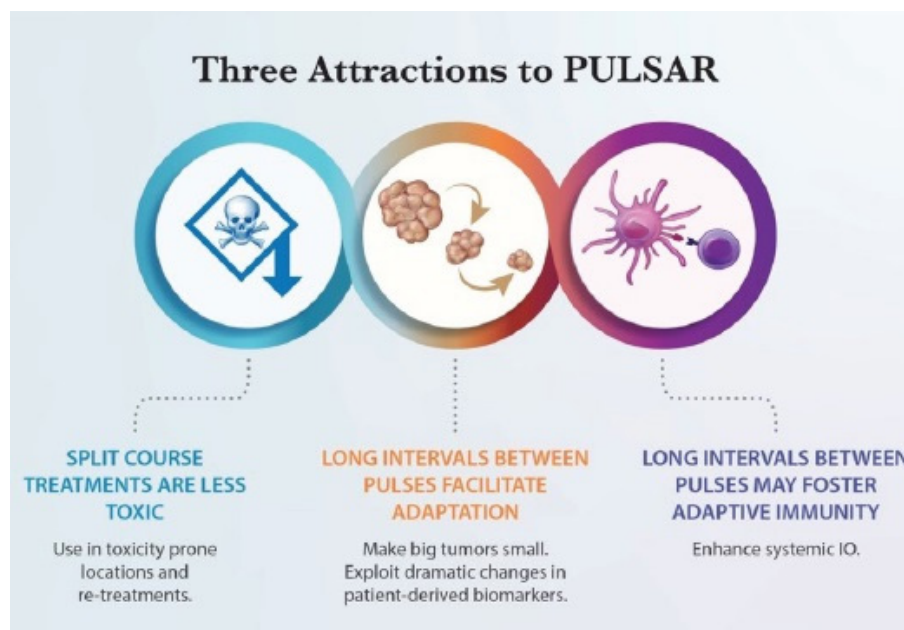
Integração clínica

Tirar partido da sinergia da RT com a imunoterapia é uma estratégia promissora e que já deu provas de maior eficácia. No entanto, qual a dose, fraccionamento ou esquema de associação pre-

ferencial encontra-se ainda por definir. Neste contexto são essenciais ensaios clínicos que tragam alguma luz a este assunto. Sabemos que esquemas de Radioterapia Estereotáxica Fracionada (SBRT), com doses mais elevadas por fracção, são mais eficazes, no entanto ainda sabemos pouco acerca da optimização desta resposta. Alguns estudos têm vindo a ser levados a cabo de modo a esclarecer esta temática.

Um novo fraccionamento adaptativo, baseado em técnicas de SBRT, tem vindo a ser alvo de estudo, o “**Personalized Ultrafractionated Stereotactic Adaptive Radiotherapy (PULSAR)**”. Esta técnica aproveita a precisão das tecnologias IGRT, especialmente a radioterapia guiada por imagem por ressonância magnética, para administrar elevadas doses de radiação chamadas pulsos (8-24Gy), em intervalos alargados (≥ 7

Figura 6. PULSAR permite estratégias de Radioterapia verdadeiramente adaptadas (*Oncology Times*; 2021).



dias), abrindo a porta para novos regimes que oferecem múltiplos potenciais benefícios.

Embora as atuais estratégias de radioterapia adaptativa sejam projetadas para adaptar o tratamento diário para melhor atingir a dose alvo do plano de tratamento inicial, a realidade é que há alterações mínimas no tumor após apenas alguns dias de tratamento. Em contraste, os intervalos PULSAR, que podem ser de vários dias ou mesmo de semanas, proporcionam tempo para o tumor sofrer mudanças dramáticas, com “pulsos” subsequentes de radiação com base nas características evolutivas do tumor. Esta abordagem permite uma integração mais eficaz de intervenções de RT, com base em alterações no tamanho, formato, expressão de biomarcadores e resposta ao pulso de radiação anterior. Também fornece tempo para o início da acção do sistema imunológico, o que pode permitir um novo paradigma para combinar radioterapia e IO sistêmica (37).

CONCLUSÃO

A medicina personalizada tem um grande potencial. A visão holística e individualizada de cada um permite uma abordagem mais centrada no doente, mais adequada em termos de controlo e de toxicidade para cada tumor (com diferentes características, respostas e associações indicadas). No entanto, esta visão está dependente da identificação de biomarcadores de estratificação e preditivos de resposta que, apesar do seu enorme potencial intrínseco, carecem ainda de validação. Não obstante, o futuro parece-me promissor. Utilizamos já no nosso quotidiano biomarcadores que nos pareciam futuristas há uns anos atrás, e que agora são banais e obrigatórios para a decisão terapêutica. Será impensável para nós hoje em dia tratar um CPNPC sem

avaliação molecular ou sem avaliação do PD-L1...

Com imensas armas ao nosso dispor, quer de RT guiada por imagem, ART, biomarcadores, radiômica, radiogenômica e novos fraccionamentos adaptados a novas associações, será cada vez mais complexa, mas mais individualizada e personalizada a nossa árvore de decisão. Em resumo, a Radioterapia adaptativa, numa era de Medicina personalizada, veio para ficar, e dará ainda muito que falar!

Conflito de interesses:

Não existe qualquer conflito de interesses.

Nota

Artigo escrito de acordo com o antigo acordo ortográfico.

ORCID

Catarina Travancinha  0000-0001-9683-9131

Gonçalo Fernandez  0009-0004-0162-1703

REFERÊNCIAS

1. Yan D, Vicini F, Wong J, et al.: Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 42:123–132; 1997
2. Dieterich, S.; Ford, E.; et al; Chapter 14 - Treatment Planning and Quality Metrics; *Practical Radiation Oncology Physics*; 2016
3. Knap, M.M.; Hoffmann, L.; Nordmark, M.; et al. Daily cone- beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. *Acta Oncol*; 2010.
4. Kwint, M.; Conijn, S.; Schaake, E.; et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy. *Radiother Oncol.*; 2014.
5. Naruke, T.; Tsuchiya, R.; Kondo, H.; et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic

- carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg*; 2001.
6. Koay EJ, Lege D, Mohan R, et al.: Adaptive/nonadaptive proton radiation planning and outcomes in a phase II trial for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:1093–1100;2012.
 7. Winkel D, Bol GH, Kiekebosch IH, et al.: Evaluation of online plan adaptation strategies for the 1.5T MR-linac based on “First-In-Man” treatments. *Cureus*; 2018.
 8. Kadoya N: Current status of MR-Linac system. *Igaku Butsuri* 36:229–235, 2017 [PubMed: 28701666]
 9. Yun J, Yip E, Gabos Z, et al.: Neural-network based autocontouring algorithm for intrafractional lung-tumor tracking using Linac-MR. *Med Phys* 42:2296–2310; 2015.
 10. Murphy, M.; Balter, J.; et al; The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75; *Medical Physics* 34(10):4041-63; 2007.
 11. Nesteruk, K.; Bobic, M.; et al; CT-on-Rails Versus In-Room CBCT for Online Daily Adaptive Proton Therapy of Head-and-Neck Cancers; *Cancers*; 2021.
 12. Raaymakers, B.; Jürgenliemk-Schulz, I.; First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: Clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment; *Physics in Medicine & Biology* 62(23):L41-L50; 2017.
 13. R.J. Gillies, A.R. Anderson, R.A. Gatenby, D.L. Morse, The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again, *Clin. Radiol.*; 2010.
 14. Fornaçon-Wooda, I.; Faivre-Finna, C.; O'Connor, J.; et al; Radiomics as a personalized medicine tool in lung cancer: Separating the hope from the hype; *Lung Cancer* 146; 2020.
 15. Balagurunathan Y, Schabath MB, Wang H, Liu Y, Gillies RJ. Quantitative Imaging Features Improve Discrimination of Malignancy in Pulmonary Nodules. *Sci Rep*; 2019.
 16. Talwar A, Rahman NM, Kadir T, Pickup LC, Gleeson F. A Retrospective Validation Study of Three Models to Estimate the Probability of Malignancy in Patients With Small Pulmonary Nodules From a Tertiary Oncology Follow-Up Centre. *Clin Radiol févr*; 2017.
 17. Godoy MCB, Odisio EGLC, Truong MT, de Groot PM, Shroff GS, Erasmus JJ. Pulmonary Nodule Management in Lung Cancer Screening: A Pictorial Review of Lung-RADS Version 1.0. *Radiol Clin North Am*; 2018.
 18. Ferreira Junior JR, Koenigkam-Santos M, Cipriano FEG, Fabro AT, de Azevedo-Marques PM. Radiomics-Based Features for Pattern Recognition of Lung Cancer Histopathology and Metastases. *Comput Methods Programs BioMed*; 2018.
 19. Radouane El Ayachy 1,2,3* Nicolas Giraud 3,4, The Role of Radiomics in Lung Cancer: From Screening to Treatment and Follow-Up; *Front. Oncol*; 2021.
 20. Bibault J-E, Fumagalli I, Ferté C, Chargari C, Soria J-C, Deutsch E. Personalized Radiation Therapy and Biomarker-Driven Treatment Strategies: A Systematic Review. *Cancer Metastasis Rev*; 2013.
 21. Dissaux G, Visvikis D, Da-Ano R, Pradier O, Chajon E, Barillot I, et al. Pretreatment 18F-FDG PET/CT Radiomics Predict Local Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentric Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*; 2020.
 22. Zhang, Y.; Oikonomou, A.; et al; Radiomics-Based Prognosis Analysis for Non-Small Cell Lung Cancer; *Sci Rep* 7:46349; 2017.
 23. Hawkins, SH.; Korechi, JN; et al; Predicting Outcomes of Nonsmall Cell Lung Cancer Using Ct Image Features. *IEEE Access*; 2014.
 24. Ree, A.; Redalen, K; et al; Personalized radiotherapy: concepts, biomarkers and trial design; *Br J Radiol*; 2015.
 25. Hosny, A.; Bitterman, D.; et al; Clinical validation of deep learning algorithms for radiotherapy targeting of non-small-cell lung cancer: an observational study; *Lancet Digit Health*; 2022.
 26. Jackson P, Hardcastle N, Dawe N, et al.: Deep learning renal segmentation for fully automated radiation dose estimation in unsealed source therapy. *Front Oncol* 8:215, 2018.
 27. Barten PGJ. Contrast sensitivity of the human eye and its effects on image quality. PhD thesis, Technische Universiteit Eindhoven, 1999.
 28. Lou, B.; Doken, S.; Zhuang, T.; et al; An image-based deep learning framework for individualising

- radiotherapy dose: a retrospective analysis of outcome prediction; *Lancet Digital Health*; 2019.
29. Yan D, Chen S, Krauss DJ, et al.: Tumor voxel dose response matrix and dose prescription function derived using (18)F-FDG PET/CT images for adaptive dose painting by number. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2019.
 30. Kristy K. Brock et al; Adaptive Radiotherapy: Moving Into the Future; *Semin Radiat Oncol*; 2019.
 31. Huynh, E.; Hosny, A.; Artificial intelligence in radiation oncology; *Nature Reviews Clinical Oncology*; 2020.
 32. Hoppen, .L; Sarria, G.; et al: Dosimetric benefits of adaptive radiation therapy for patients with stage III non-small cell lung cancer; *Radiation Oncology*; 2023.
 33. Kong FM, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 2005.
 34. Ramroth J, et al. Dose and fractionation in radiation therapy of curative intent for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 2016.
 35. Bradley JD, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*; 2015.
 36. Hu, C.; Kong, F.; et al; NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase IIR trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation); *Journal of Clinical Oncology*; 2021.
 37. Moore, C.; Hsu, C.; Chen, W.; et al; Personalized Ultrafractionated Stereotactic Adaptive Radiotherapy (PULSAR) in Preclinical Models Enhances Single-Agent Immune Checkpoint Blockade; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2021.

Next-Generation Sequencing (NGS) in lung cancer care: Advantages, applications, and challenges

JC Machado^{1,*} 

¹ Ipatimup – Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal

* josem@ipatimup.pt

ABSTRACT

Lung cancer, a prevalent and lethal malignancy, has witnessed significant therapeutic strides driven by the identification and application of predictive biomarkers. These biomarkers, such as EGFR mutations and ALK rearrangements, guide treatment decisions and improve patient outcomes. The advent of Next-Generation Sequencing (NGS) has revolutionized lung cancer diagnostics and treatment by enabling comprehensive genomic profiling. NGS, a high-throughput sequencing technology, stands out by simultaneously analyzing multiple genes and addressing the genetic diversity inherent in lung tumors. This article explores the transformative role of NGS in lung cancer, emphasizing its applications in personalized treatment strategies, early detection, immunotherapy selection, and disease monitoring through liquid biopsies. Despite challenges, NGS emerges as a beacon of hope, propelling precision oncology and promising improved patient outcomes. This article underscores the impact of NGS in reshaping the landscape of lung cancer care, guiding therapeutic decisions, and advancing scientific understanding.

Keywords: Next-Generation Sequencing (NGS); Predictive biomarkers; Lung cancer; Liquid biopsies

© 2023 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida.
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCTION

Lung cancer, one of the most common and deadly forms of cancer, has seen significant advancements in its treatment strategies over the past few decades.¹ A key driver of these advancements is the discovery and utilization of predictive biomarkers.²

Predictive biomarkers are biological molecules found in blood, other body fluids, or tissues that signal whether a patient is likely to benefit from a certain therapy. In the context of lung cancer, these biomarkers can provide information about a patient's prognosis and help guide decisions about treatment. For instance, certain genetic mutations in lung cancer cells, such as *EGFR*

mutations or *ALK* rearrangements, can predict a patient's response to targeted therapies.² These therapies are designed to specifically attack cancer cells with these mutations, leading to more effective treatment and fewer side effects compared to traditional chemotherapy. Moreover, predictive biomarkers can also indicate a patient's potential response to immunotherapy. Biomarkers such as PD-L1 expression levels can help identify patients who are most likely to benefit from these treatments.¹

The landscape of lung cancer diagnosis and treatment is undergoing a profound transformation, thanks to the advent of Next-Generation Sequencing (NGS). This revolutionary technology offers unprecedented advantages in biomarker testing for lung cancer. As we delve into the intricate world of genomics, it becomes evident that NGS is poised to redefine the standard of care, bringing about a paradigm shift that is both groundbreaking and patient-centric. By unraveling the unique genetic makeup of each tumor, NGS empowers oncologists to tailor therapies to the specific molecular profile of the cancer.

TRADITIONAL DIAGNOSTIC METHODS

Traditional diagnostic methods often fall short in capturing the intricate genetic tapestry that underlies lung cancer. Immunohistochemistry (IHC) is a widely available and technically less challenging method that can provide clinically meaningful results with a rapid turn-around-time and has been implemented in routine pathology practice.³ IHC assays for predictive biomarkers like *ALK*, *ROS1* and *PD-L1* have been developed, and various scoring systems have been designed for predictive biomarker

testing.⁴ However, there are issues associated with IHC assays, and the development of optimal scoring systems and selection of optimal tissue samples for predictive biomarker IHC is crucial.

Fluorescence in situ hybridization (FISH) is used extensively in biomarker research and personalized medicine.⁵ It is used to detect specific chromosomal rearrangements, amplifications, and deletions associated with the pathogenesis of various malignancies. In the context of lung cancer, FISH has been instrumental in guiding *ALK*-targeted therapy.⁵ For instance, patients with *EML4-ALK* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) showed a response rate of 50-60% when treated with the small-molecule kinase inhibitor Crizotinib. The US FDA simultaneously approved Crizotinib and its companion FISH detection kit, highlighting the critical role of the FISH assay. FISH is also used to detect *ROS1* rearrangements in lung cancer.⁶

Polymerase Chain Reaction (PCR) is a highly sensitive technique that can detect even a small number of copies of a gene in a sample.⁷ It is often used to detect and quantify specific genetic mutations that are associated with certain types of cancer. However, the sensitivity of PCR can also be a limitation, as it can lead to false-negative results if the sample has a low tumor cell content. Additionally, PCR typically requires a relatively high quality of DNA, which may not always be achievable with clinical samples.⁷

In conclusion, each of these technologies has its own strengths and limitations, and the choice of which to use often depends on the specific clinical scenario, the type of biomarker being investigated, and the resources available. However, there is a fundamental limitation that traverses all these techniques, their single biomarker testing nature.

WHAT IS NGS?

NGS is a massively parallel sequencing technology that offers ultra-high throughput, scalability, and speed. It is used to determine the order of nucleotides in entire genomes or targeted regions of DNA or RNA. NGS works by sequencing clonally amplified DNA templates on a massive parallel scale.⁸ The basic process involves fragmenting DNA/RNA into multiple pieces, adding adapters, sequencing the libraries, and reassembling them to form a genomic sequence.⁸ This technology has revolutionized the biological sciences, allowing labs to perform a wide variety of applications and study biological systems at a level never before possible. Today's complex genomics questions demand a depth of information beyond the capacity of traditional DNA sequencing technologies. NGS has filled that gap and became an everyday tool to address these questions.

NGS technology has fundamentally changed the kinds of questions scientists can ask and answer. Innovative sample preparation and data analysis options enable a broad range of applications. For example, NGS allows labs to rapidly sequence whole genomes, deeply sequence target regions, utilize RNA sequencing to discover novel RNA variants and splice sites, or quantify mRNAs for gene expression analysis. It can also analyze epigenetic factors such as genome-wide DNA methylation and DNA-protein interactions, sequence cancer samples to study rare somatic variants, tumor subclones, and more.⁸

NGS technology has transformed how clinical researchers and scientists think about genetics, as it assesses multiple genes in a single assay. It can sequence an entire or particular genome of interest within a short period. This ability has catalyzed a number of important breakthroughs, advancing

scientific fields from human disease research to agriculture and evolutionary science.⁹

ADVANTAGES OF NGS OVER SINGLE BIOMARKER TESTING

NGS outshines single biomarker testing methods by offering a comprehensive analysis of multiple genes simultaneously.⁹ This approach is particularly crucial in lung cancer, where tumors often exhibit diverse genetic alterations. Single biomarker tests may overlook relevant mutations, limiting their diagnostic and treatment-guiding capabilities.¹

While the initial costs of NGS may seem substantial, its comprehensive nature contributes to long-term cost-effectiveness. Single biomarker tests, especially when multiple biomarkers are needed for a thorough assessment, can accumulate higher costs. NGS consolidates these analyses, providing a more economical solution for comprehensive genomic profiling.¹⁰

NGS streamlines the diagnostic workflow by minimizing the need for multiple sequential tests. This not only saves time but also expedites the initiation of appropriate treatments. In the dynamic landscape of lung cancer, where timely interventions are crucial, the efficiency of NGS offers a significant advantage over the slower pace of traditional testing methods.

CURRENT GUIDELINES FOR THE USE OF NGS FOR THE DETECTION OF PREDICTIVE BIOMARKERS IN LUNG CANCER

The European Society for Medical Oncology (ESMO) provides Clinical Practice Guidelines on various aspects of lung cancer, including early-s-

tage, locally advanced, and metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). Testing is mandatory for oncogenic drivers for which drugs are approved for routine usage, such as *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET*, *NTRK*, *HER2*, *MET* and *KRAS*. Broader testing may be used to support early drug access or clinical trials.¹

Based on the current evidence, and while other technologies are acceptable for the detection of different clinically relevant mutations, ESMO recommends the routine use of NGS on tumor samples in advanced non-squamous NSCLC. Large multigene panels could be used if they add acceptable extra cost compared with small panels. RNA-based NGS is preferred for identifying an expanding range of fusion genes.¹

Whichever testing modality is used, it is mandatory that adequate internal validation and quality control measures are in place and that laboratories participate in, and perform adequately in, external quality assurance schemes for each biomarker test.¹¹

THE ROLE OF NGS IN SELECTING LUNG CANCER PATIENTS FOR IMMUNOTHERAPY

Immunotherapy, which harnesses the body's immune system to fight cancer, has emerged as a promising treatment strategy.¹² NGS can help clinical cancer researchers estimate tumor mutation burden (TMB), a measure of the number of mutations carried by tumor cells. A high TMB (TMB-H) has shown promise as a biomarker in lung cancer.¹³ The FDA has approved the PD-1 inhibitor, pembrolizumab, as a therapy for all solid tumors with TMB equal to or greater than 10 mutations/megabase as measured by the FoundationOne CDx assay¹⁴. In a meta-analysis it was demonstrated more clinical benefits concerning

treatment response and survival outcomes in TMB-H NSCLC patients who are treated with immunotherapy.¹³

However, the broad applicability of TMB-H as a biomarker of response across all solid tumors is unclear. Concerns exist whether TMB thresholds for predicting response to PD-1 blockade are equivalent across the spectrum of solid tumors, and there are scenarios where high TMB does not predict response. To address the limitations of TMB, novel biomarkers are needed that account for the immunogenic quality of tumor mutations and capture the complexity of the tumor immune microenvironment.

In conclusion, while TMB is a promising tool for selecting lung cancer patients for immunotherapy, more research is needed to fully understand its predictive value and limitations.

LIQUID BIOPSIES FOR DISEASE MONITORING

Liquid biopsies are non-invasive tests that detect circulating tumor cells, circulating tumor DNA (ctDNA), exosomes, microRNAs, circular RNAs, tumor-educated platelets, and circulating tumor vascular endothelial cells in the blood.¹⁵ They offer a real-time snapshot of the tumor, reflecting its overall state.¹⁵

Liquid biopsies allow for real-time monitoring of disease progression and treatment response.¹⁶ They can detect minimal residual disease, predict relapse, and monitor the emergence of resistance mutations.¹⁶ This may be particularly useful after surgery, when scar tissue can make low-dose computed tomography scans difficult to read.¹⁷ Liquid biopsies are advantageous because they are non-invasive and easy to obtain. However, they also have limitations, including the need for

standardized protocols for sample collection, processing, and analysis.¹⁷

NGS can be applied to liquid biopsies to provide a comprehensive view of the tumor's genetic landscape.¹⁷ It can identify actionable genetic variants and estimate TMB, a measure of the number of mutations carried by tumor cells.¹⁶ In conclusion, the integration of liquid biopsies and NGS holds great promise for improving the management of lung cancer patients, from early detection to treatment selection and monitoring.¹⁶

DETECTION OF TREATMENT RESISTANCE BIOMARKERS

Lung cancer is a heterogeneous disease with diverse molecular alterations that affect the response and resistance to targeted therapies.² Treatment resistance biomarkers are genomic alterations that confer resistance to specific targeted therapies, either at baseline or during treatment. Detecting treatment resistance biomarkers in lung cancer using NGS can help to guide clinical decision making, such as selecting the most appropriate therapy, monitoring treatment response, and identifying alternative options in case of resistance.¹⁷ Some examples of treatment resistance biomarkers in lung cancer are:

- *EGFR* T790M mutation, which confers resistance to first- and second-generation *EGFR* tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in *EGFR*-mutant lung cancer, but can be overcome by third-generation *EGFR* TKIs, such as osimertinib.
- *MET* amplification, which can arise as a bypass mechanism of resistance to *EGFR* TKIs or ALK inhibitors in *EGFR*-mutant or *ALK*-rearranged lung cancer, respectively,

and can be targeted by *MET* inhibitors, such as capmatinib or tepotinib.

- *KRAS* G12C mutation, which is associated with primary resistance to *EGFR* TKIs in *EGFR*-mutant lung cancer, but can be inhibited by novel *KRAS* G12C inhibitors, such as sotorasib or adagrasib.

EARLY DETECTION

NGS has the potential to improve the early detection of lung cancer by identifying biomarkers that can indicate the presence of pre-cancerous lesions, minimal residual disease, or early-stage tumors. NGS can also help to monitor the response to treatment and the emergence of resistance mechanisms.⁹ Several studies have explored the use of NGS for the early detection of lung cancer in different settings, such as screening high-risk populations, diagnosing suspicious nodules, or predicting recurrence after surgery.¹⁸

NGS can be used to analyze blood or sputum samples from asymptomatic individuals who are at high risk of developing lung cancer, such as smokers or people with a family history of the disease. NGS can detect ctDNA, which is released by tumor cells into the bloodstream, or methylation patterns, which are epigenetic modifications that affect gene expression, in these samples. These biomarkers can indicate the presence of lung cancer or pre-cancerous lesions before they are visible on imaging tests, such as low-dose computed tomography.^{18,19}

NGS can also be used to analyze tissue samples obtained by biopsy or fine-needle aspiration from lung nodules, which are abnormal growths in the lungs that may or may not be cancerous. NGS can identify the molecular profile of the nodule, such as the presence of oncogenic drivers

or tumor suppressor genes, and help to distinguish between benign and malignant nodules. NGS can also provide prognostic and predictive information that can guide the treatment decision.

NGS for the early detection of lung cancer faces some challenges, such as the need for standardization of methods and platforms, the validation of biomarkers and cut-off values, the interpretation and reporting of results, the integration with clinical practice and guidelines, and the cost-effectiveness and accessibility of testing.⁹ NGS for the early detection of lung cancer is an active area of research and development, with several ongoing clinical trials and initiatives.^{18,19}

CHALLENGES AND FUTURE DIRECTIONS

The wealth of genomic data generated by NGS contributes significantly to our understanding of treatment response and resistance in lung cancer. This knowledge fuels ongoing research, driving the development of novel agents and therapeutic strategies. NGS, therefore, serves as a catalyst for advancing the field and improving long-term treatment outcomes.

The advantages of NGS over single biomarker testing, its role in liquid biopsies for disease monitoring, and its capability to detect treatment resistance biomarkers collectively position it as a transformative force in the field of lung cancer care. NGS not only surpasses traditional methods in terms of accuracy and efficiency but also introduces innovative approaches that hold the potential to reshape the landscape of precision oncology.

NGS also has several advantages in terms of economic implications and healthcare accessibility for the management of lung cancer. NGS can be a cost-saving alternative to single-gene testing approaches. It provides the chance to test many

genes simultaneously, potentially saving time, money, and tissue if many markers are needed. The savings increase with the number of patients and different molecular alterations tested.

Despite its remarkable advantages, NGS is not without challenges. Issues such as data interpretation, standardization of testing protocols, and ethical considerations surrounding genomic information pose ongoing challenges. However, the field is dynamic, and concerted efforts are underway to address these hurdles. As NGS continues to evolve, so will our ability to overcome these challenges, ensuring that its full potential is harnessed for the benefit of patients.

In conclusion, the advantages of NGS for biomarker testing in the setting of lung cancer are profound and multifaceted. From unraveling the genetic intricacies of tumors to guiding personalized treatment strategies and accelerating scientific discovery, NGS stands at the forefront of a transformative era in oncology.

ORCID

JC Machado  0000-0003-4741-8415

REFERENCES

1. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-57. Epub 20230123. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
2. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15009. Epub 20150521. doi: 10.1038/nrdp.2015.9.
3. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J*

- Pathol Transl Med. 2016;50(6):411-8. Epub 20161013. doi: 10.4132/jptm.2016.08.08.
4. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(3). Epub 20180314. doi: 10.3390/cancers10030072.
 5. Hu L, Ru K, Zhang L, Huang Y, Zhu X, Liu H, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH): an increasingly demanded tool for biomarker research and personalized medicine. *Biomark Res*. 2014;2(1):3. Epub 20140205. doi: 10.1186/2050-7771-2-3.
 6. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2023;25(5):1252-67. Epub 20221226. doi: 10.1007/s12094-022-03046-9.
 7. Goswami RS. PCR Techniques in Next-Generation Sequencing. *Methods Mol Biol*. 2016;1392:143-51. doi: 10.1007/978-1-4939-3360-0_13.
 8. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr Protoc Mol Biol*. 2018;122(1):e59. doi: 10.1002/cpmb.59.
 9. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021;154:161-75. Epub 20210222. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.026.
 10. Zou D, Ye W, Hess LM, Bhandari NR, Ale-Ali A, Foster J, et al. Diagnostic Value and Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing-Based Testing for Treatment of Patients with Advanced/Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States. *J Mol Diagn*. 2022;24(8):901-14. Epub 20220607. doi: 10.1016/j.jmoldx.2022.04.010.
 11. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin JM, Pfeifer J, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(3):341-65. Epub 20170321. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.01.011.
 12. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer*. 2023;22(1):40. Epub 20230221. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y.
 13. Waqar SN, Govindan R. The Mystic Role of Tumor Mutational Burden in Selecting Patients With Lung Cancer for First-Line Immunotherapy. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):674-5. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0264.
 14. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, Yuan M, Rodriguez L, Gallagher PS, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(17):4685-9. Epub 20210603. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-21-0327.
 15. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, Singh M, Rizwan A, Hashem S, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer*. 2022;21(1):79. Epub 20220318. doi: 10.1186/s12943-022-01543-7.
 16. Plackett B. How liquid biopsies allow smarter lung-cancer treatment. *Nature*. 2020;587(7834):S18-S19. doi: 10.1038/d41586-020-03156-w.
 17. Li W, Liu JB, Hou LK, Yu F, Zhang J, Wu W, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer*. 2022;21(1):25. Epub 20220120. doi: 10.1186/s12943-022-01505-z.
 18. Saman H, Raza A, Patil K, Uddin S, Crnogorac-Jurcevic T. Non-Invasive Biomarkers for Early Lung Cancer Detection. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23). Epub 20221124. doi: 10.3390/cancers14235782.
 19. Dama E, Colangelo T, Fina E, Cremonesi M, Kallikourdis M, Veronesi G, et al. Biomarkers and Lung Cancer Early Detection: State of the Art. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15). Epub 20210803. doi: 10.3390/cancers13153919.



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Alectinib-induced anemia with acanthocytosis: To proceed or discontinue treatment in Non-Small Cell Lung Cancer patients?

Filipa Simões^{1,*} , Telma Sequeira^{1,2} , Rita Rosa¹ , Joana Desterro¹ , Maria Teresa Almodovar¹ 

¹ Serviço de Oncologia, Hospital de Faro

² Departamento de Genética, Faculdade Medicina Universidade de Lisboa

* simoes_filipa@yahoo.com

ABSTRACT

ALK gene rearrangements are important oncogenic driver alterations in non-small-cell lung cancer and a predictive factor. When present, it enables the use of tyrosine kinase inhibitors, such as Alectinib. This drug can lead to anemia and erythrocyte morphological changes. We present the case of a 72-year-old patient diagnosed with stage IV non-small cell lung cancer treated with Alectinib in the first line. The drug was very effective in reducing the tumor size but with G2 anemia and acanthocytosis as side effects. Anemia was improved once Alectinib was replaced by Brigatinib.

Keywords: Adverse events; tyrosine kinase inhibitors; non-small-cell lung cancer; treatment

© 2023 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida.
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCTION

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) gene encodes the enzyme ALK, a tyrosine kinase responsible for the activation of multiple pathways associated with cell proliferation and differentiation¹. ALK gene rearrangements are oncogenic molecular driver alterations, present in about 5% of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC).²

Alectinib is a highly selective tyrosine kinase inhibitor (TKI) of the ALK protein, which is constitutively activated via this gene translocation.² The higher systemic and brain efficacy of Alectinib (second-generation TKI) compared to Crizotinib (first-generation ALK inhibitor) is associated with significant survival benefits.³ Therefore, Alectinib and other next-generation ALK inhibitors are the current standard treatment for newly diagnosed advanced ALK+ NSCLC.

Nevertheless, Alectinib is associated with hematological toxicities, namely anemia, reticulocytosis, and abnormal erythrocyte morphology, such as the prevalence of acanthocytes.²

CASE REPORT

We present the case of a 72-year-old woman, a non-smoker, with a personal history of hypertension and hypercholesterolemia, properly treated and controlled with pharmacological therapy.

In December 2019, she was diagnosed with an adenocarcinoma of the left lung, stage IV-B (cT2b N3 M1b), with a PD-L1 of 70%. The molecular analysis of the tumor revealed the presence of an alteration in the *ALK* gene, which was the EML4::ALK rearrangement.

In January 2020, she initiated treatment with Alectinib 600 mg twice a day. The first imaging evaluation with computed tomography (CT) scan, in March 2020, demonstrated stable disease with tumor dimensions of 48x41 mm. The next CT scan in July 2020 revealed a partial response, with a tumor dimensional reduction to 32x23 mm.

In September 2020, nine months after the initiation of treatment, the patient presented G2 normocytic anemia with a hemoglobin of 9.1 g/dL (baseline hemoglobin level was 12.4 g/dL). Lactate dehydrogenase (LDH) was slightly higher than the normal upper limit, but no other abnormal laboratory parameters were found. Since the patient was asymptomatic, she proceeded with the treatment.

In November 2020, a new CT scan revealed a tumor dimensional reduction to 10x9 mm. However, two months later, in January 2021, the patient presented a hemoglobin level of 8.4 g/dL, and the anemia became microcytic (mean globular volume of 79 fL), with a high red cell distribution width

(RDW). Iron levels were normal but close to the normal lower limit. Every other parameter related to anemia was within normal range, including transferrin, ferritin, bilirubin, LDH, vitamin B12 and folic acid levels. Renal, liver, and thyroid function tests were also normal. The patient had no complaints and denied any visible blood loss. She continued Alectinib at the same dose and an iron supplementation was initiated with a small improvement in the evaluation of March 2021 (Hb 9.3 g/dL).

The patient continued the treatment until October 2021, with stable disease, but new hemoglobin decreased to 8.6 g/dL with a mean globular volume of 82 fL. Further blood analysis revealed reticulocytosis, high ferritin, and slightly high LDH. The levels of iron, folic acid, B12 vitamin, transferrin, haptoglobin, and erythropoietin were normal, and so were the renal, liver, and thyroid function tests. Thalassemia was excluded through hemoglobin electrophoresis, and gastrointestinal endoscopic studies were normal. The patient remained asymptomatic and continued taking oral iron supplementation and Alectinib 600 mg twice daily, despite G2 microcytic anemia (hemoglobin between 8.5 and 9.4 g/dL). The following CT scans, performed in 2022 continued to show stable disease in the lung.

In February 2023, the patient was referred to a Hematology appointment, due to sustained anemia. Further studies were performed, namely a blood smear and a bone marrow evaluation. Examination of the peripheral blood smear revealed abnormal morphology of the erythrocytes, compatible with acanthocytes. The bone marrow smear and biopsy were normal.

Consequently, in March 2023, Alectinib was discontinued and switched to Brigatinib, an alternative tyrosine kinase inhibitor. In May 2023, two months later, the anemia was only G1 with a hemoglobin of 10.6 g/dL, normocytic, and no other abnormal values were found.

DISCUSSION

In this case report, the patient was diagnosed with NSCLC/ALK+ and Alectinib was used as first-line targeted therapy for 38 months, with a favorable clinical response, but with low-grade anemia after eight months of treatment as the main adverse effect.

According to the ALEX study, the percentage of patients with Alectinib-induced anemia (any grade) is about 20%, and grade 3 or 4 anemia is less than 5%.³ This anemia can be associated with erythrocyte morphological changes, like acanthocytosis. Acanthocytes refer to contracted erythrocytes exhibiting multiple membrane projections, in contrast with the recognizable discoid structure of the normal red cell.¹ There are some cases of Alectinib-induced erythrocyte membrane changes already described in the literature, however, the mechanism remains unknown. Besides acanthocytes, other red cell membrane changes such as spherocytes, echinocytes, and dacryocytes are linked to Alectinib.^{2 4}

It remains unclear whether this is a dose-dependent effect, and published data reports anemia with acanthocytosis as a specific side effect unique to Alectinib, rather than a TKI-associated effect.¹ Moreover, anemia seems to be reversible, as it is evident in the reported clinical case with recovered from G2 to G1 anemia in our patient, when Alectinib was switched to Brigatinib.

Continuing Alectinib with routine blood film examinations and regular haemolytic markers may be reasonable for asymptomatic patients with only morphological changes on blood smear examination.¹ On the other hand, when anemia appears in blood analyses, the interruption of treatment depends on the characterization of anemia. If one is facing hemolytic

anemia (G2 or superior), Alectinib must be temporarily withheld until resolution, then resumed at a reduced dose (from 600 mg twice a day to 450 mg twice a day).⁵ The discontinuation of the treatment in these situations will be more determined by the patient's symptoms rather than the hemoglobin value alone. In our patient, G2 anemia was well tolerated. This compelled us to proceed with Alectinib for more than three years. However, since prolonged anemia is also a cardiovascular risk factor, the decision to discontinue Alectinib was taken after a multidisciplinary meeting.

CONCLUSION

Alectinib induces anemia (hemolytic and non-hemolytic) and red blood morphology changes. Precaution must be taken when using this medication in patients with known anemia or hemoglobinopathies. In these situations, an alternative ALK inhibitor should be considered. Blood film examinations and regular haemolytic markers should be undertaken in patients receiving Alectinib, to allow early detection of hematological toxicity and therapeutic adjustments.

The diagnosis and management of toxicities of new targeted agents in Oncology benefits from a multidisciplinary approach and inter-physician communication.

ORCID

Filipa Simões  0000-0001-5483-3380

Telma Sequeira  0000-0001-8031-7136

Rita Rosa  0000-0002-9798-7766

Joana Desterro  0000-0002-6359-7233

Maria Teresa Almodovar  0000-0001-8950-2100

REFERENCES

1. Gullapalli V, Xu W, Lewis CR, Anazodo A, Gerber GK. A multi-centre case series of alectinib-related erythrocyte membrane changes and associated haemolysis. *J Hematop.* 2021;14(2):131–6.
2. Kunz J, Wiedemann C, Grosch H, Kriegsmann K, Gryzik S, Felden J, et al. Early Development of Ubiquitous Acanthocytosis and Extravascular Hemolysis in Lung Cancer Patients Receiving Alectinib. *Cancers (Basel).* 2022;14(11).
3. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829–38.
4. Misawa K, Nakamichi S, Iida H, Nagano A, Mikami E, Tozuka T, et al. Alectinib-Induced Severe Hemolytic Anemia in a Patient with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Onco Targets Ther.* 2023;16(January):65–9.
5. European Medicines Agency. Annex I - Summary of Product Characteristics. In: *Alecensa: Alectinib* [Internet]. London: EMA; 2017 [updated 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-informat>.

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA GECP
ANEXO I**

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

_____,
do qual sou autor ou co-autor e que o mesmo não foi submetido para publicação ou publicado noutra Revista.

Nome dos autores:

1. _____
Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

2. _____
Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

3. _____
Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

4. _____
Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

5. _____
Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

6. _____
Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

* Indicar os conflitos de interesse de cada autor: _____

O texto foi escrito segundo as regras do novo acordo ortográfico da língua portuguesa.

Sim Não



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

