



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Farmacoterapia do Cancro do Pulmão**

**Nuno Mendonça Eusébio**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**

2024





Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Farmacoterapia do Cancro do Pulmão**

**Nuno Mendonça Eusébio**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**

2024



# Farmacoterapia do Cancro do Pulmão

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Nuno Mendonça Eusébio

Setembro de 2024

**Copyright© 2024** [Nuno Mendonça Eusébio]

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*



*“Eu nunca sonhei com o sucesso. Eu trabalhei para isso.”*

**Estée Lauder**



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço **ao meu orientador, ao Professor Doutor Jaime Conceição** pela orientação cuidadosa, paciente e pelas valiosas contribuições ao longo de todo o percurso. A sabedoria, dedicação e confiança no meu trabalho foram fundamentais para concluir mais uma etapa na minha vida.

À minha **orientadora de estágio na farmácia comunitária, a Dra. Joaquina Poeiros**, que me fez perceber o que é a profissão farmacêutica e deu-me todas as ferramentas e conhecimentos para me tornar num excelente profissional.

A todo **o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, que desempenharam um importante papel no meu percurso académico e profissional. E que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta Dissertação, deixo aqui meu sincero agradecimento.

**Aos meus pais e irmão**, deixo o meu mais sincero obrigado por todo o amor, apoio incondicional e compreensão nos momentos de ausência e dificuldades. Por transmitirem tudo aquilo que sou hoje, e por me ensinarem que na vida, por mais difíceis que sejam os obstáculos que temos de enfrentar, a honestidade, a empatia, a compreensão e a força de espírito, devem estar sempre presentes, para que tudo seja possível ser realizado com sucesso.

À **minha namorada, Carina**, pelo carinho, incentivo e compreensão durante todo este processo. A sua presença constante, seja nos momentos de alegria ou nas dificuldades, foi uma fonte de motivação para mim.

Por fim, **aos meus amigos Sara, Bia, Mafalda, Roman, Tiago, Maria**, que me apoiaram de diversas formas ao longo desta jornada, sou profundamente grato. Agradeço pelos momentos de descontração, pelas conversas motivadoras e por sempre acreditarem em mim, especialmente quando eu duvidava.



## Resumo

As doenças oncológicas são consideradas a segunda causa de morte em todo o mundo. Apresentando o cancro do pulmão, uma elevada taxa de mortalidade, que advém, principalmente, dos estilos de vida e de fatores ambientais e ocupacionais a que a população está exposta. Para além disso, a sintomatologia associada ao cancro do pulmão, surge de uma forma inespecífica e impercetível, levando a que sejam feitos diagnósticos tardios, quando já estão presentes metástases. Por essa razão, é importante que sejam realizados rastreios e diagnósticos precoces, para detetar precocemente o cancro do pulmão e, determinar qual o tratamento mais adequado à situação.

O cancro do pulmão é dividido em dois tipos histológicos principais, sendo estes o cancro do pulmão de não pequenas células e o cancro do pulmão de pequenas células. Dentro destes dois, ainda são divididos em diferentes subtipos de acordo com o perfil molecular.

Os algoritmos de tratamentos têm uma elevada complexidade devido ao facto de o cancro do pulmão apresentar uma grande heterogeneidade molecular. Os tratamentos disponíveis são locais, tal como a cirurgia e a radioterapia ou sistémicos, que podem ser a quimioterapia (p. ex., derivados da platina), imunoterapia (p. ex., anticorpos monoclonais) ou terapia direcionada (p. ex., inibidores da tirosina quinase).

Devido à complexidade desta doença oncológica, é de realçar a necessidade urgente de se adquirir novas estratégias contra o cancro do pulmão, de forma a melhorar a sobrevida e a qualidade dos doentes.

**Palavras-chave:** Cancro do Pulmão; Fisiopatologia; Farmacoterapia; Medidas não farmacológicas.



## **Abstract**

Oncological diseases are considered the second leading cause of death worldwide. Lung cancer, in particular, presents a high mortality rate, mainly due to lifestyle, environmental, and occupational factors to which the population is exposed. Additionally, the symptoms associated with lung cancer appear in a nonspecific and imperceptible manner, leading to late diagnoses, often when metastases are already present. For this reason, it is important to conduct screenings and early diagnoses to detect lung cancer at an early stage and determine the most appropriate treatment for the situation.

Lung cancer is divided into two main types, namely: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. These two types are further divided into different subtypes based on molecular profile.

The treatment algorithms are highly complex due to the molecular heterogeneity of lung cancer. The available treatments are either local, such as surgery and radiotherapy, or systemic, which may include chemotherapy (e.g., platinum-based drugs), immunotherapy (e.g., monoclonal antibodies), or targeted therapy (e.g., tyrosine kinase inhibitors).

Given the complexity of this oncological disease, it is crucial to emphasize the urgent need for new strategies against lung cancer to improve patients' survival and quality of life.

**Keywords:** Lung Cancer; Pathophysiology; Pharmacotherapy; Non-pharmacological measures.



## Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
Abstract .....	v
Índice.....	vii
Lista de Figuras .....	xi
Lista de Quadros.....	xii
Lista de Abreviaturas .....	xiii
1 Introdução.....	1
2 Cancro do pulmão .....	3
2.1 Epidemiologia .....	3
2.2 Definição .....	10
2.3 Fisiopatologia .....	11
2.4 Tipos de cancro do pulmão .....	12
2.5 Biomarcadores.....	17
2.5.1 Recetor do fator de crescimento epidérmico.....	17
2.5.2 Quinase do linfoma anaplásico .....	18
2.5.3 Proto-oncogene ROS 1 .....	18
2.5.4 Proto-oncogene B-Raf.....	19
2.5.5 Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kristen.....	19
2.5.6 Proto-oncogene MET .....	20
2.5.7 Proto-oncogene RET .....	21
2.5.8 Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2.....	21
2.5.9 Recetor neurotrófico tirosina quinase .....	21
2.5.10 Neuregulina 1 .....	22
2.5.11 PI3KCA.....	22
2.5.12 Recetor do fator de crescimento de fibroblastos .....	23
2.5.13 Recetor do domínio de discoidina 2.....	23
2.5.14 Marcadores imunológicos .....	23
2.5.15 Adenocarcinoma Vs Carcinoma de células escamosas .....	25
2.5.16 Células tumorais circulantes, ADN tumoral circulante e exossomos .....	25
2.5.17 Alguns biomarcadores no CPPC.....	26

2.6	Sinais e sintomas .....	27
2.7	Etiologia e fatores de risco .....	29
2.7.1	Tabagismo .....	30
2.7.2	Exposição ocupacional .....	32
2.7.3	Poluição ambiental do ar .....	34
2.7.4	Doenças respiratórias .....	35
2.7.5	Fatores sexuais .....	37
2.7.6	História familiar de cancro do pulmão .....	38
2.8	Prevenção .....	38
2.9	Rastreio.....	39
2.9.1.	Estudo de imagem .....	39
2.9.2.	Biópsia.....	41
2.9.3.	Testes laboratoriais.....	42
2.10.	Diagnóstico.....	42
2.10.1.	Estadiamento .....	42
3.	Farmacoterapia .....	45
3.1.	CPNPC, estágios iniciais.....	45
3.2.	CPNPC, estágio avançado.....	45
3.3.	CPPC .....	52
3.4.	Complexos de platina .....	55
3.5.	Taxanos .....	58
3.5.1.	Paclitaxel .....	59
3.5.2.	Docetaxel.....	61
3.6.	Gemcitabina .....	62
3.7.	Vinorelbina.....	63
3.8.	Pemetrexedo .....	65
3.9.	Pembrolizumab.....	66
3.10.	Nivolumab.....	67
3.11.	Cemiplimab .....	68
3.12.	Atezolizumab .....	69
3.13.	Durvalumab .....	71
3.14.	Ipilimumab .....	72
3.15.	Tremelimumab .....	73
3.16.	Bevacizumab .....	74

3.17. Outras linhas de tratamento.....	75
3.17.1. Inibidores da tirosina quinase.....	75
3.17.2. Ramucirumab .....	80
3.17.3. Amivantamab .....	80
3.17.4. Trastuzumab deruxtecano .....	81
3.18. Novas abordagens terapêuticas .....	82
3.18.1. Vacinação .....	82
3.18.2. Terapia celular adotiva .....	84
3.18.3. Vírus oncolíticos .....	87
3.18.4. Nanomedicina.....	88
3.18.5. Imunoterapia.....	89
4. Medidas não farmacológicas .....	91
4.1. Cirurgia.....	91
4.2. Radioterapia .....	93
4.3. Cessação tabágica.....	94
5. Conclusões .....	97
Referências bibliográficas .....	99



## Lista de Figuras

<b>Figura 2.1.</b> Incidência dos diferentes tipos de cancro no homem, no mundo, em 2022.....	4
<b>Figura 2.2.</b> Incidência dos diferentes tipos de cancro na mulher, no mundo, em 2022.....	4
<b>Figura 2.3.</b> Incidência dos diferentes tipos de cancro no homem, na Europa, em 2022.....	5
<b>Figura 2.4.</b> Incidência dos diferentes tipos de cancro na mulher, na Europa, em 2022.....	5
<b>Figura 2.5.</b> Incidência dos diferentes tipos de cancro no homem, em Portugal, em 2022. ....	6
<b>Figura 2.6.</b> Incidência dos diferentes tipos de cancro na mulher, em Portugal, em 2022.....	6
<b>Figura 2.7.</b> Mortalidade dos diferentes tipos de cancro no homem, no mundo, em 2022.. ....	7
<b>Figura 2.8.</b> Mortalidade dos diferentes tipos de cancro na mulher, no mundo, em 2022.. ....	7
<b>Figura 2.9.</b> Mortalidade dos diferentes tipos de cancro no homem, na Europa, em 2022.....	8
<b>Figura 2.10.</b> Mortalidade dos diferentes tipos de cancro na mulher, na Europa, em 2022.....	8
<b>Figura 2.11.</b> Mortalidade dos diferentes tipos de cancro no homem, em Portugal, em 2022... ..	9
<b>Figura 2.12.</b> Mortalidade dos diferentes tipos de cancro na mulher, em Portugal, em 2022....	9
<b>Figura 2.13.</b> Fatores de risco associados ao desenvolvimento do cancro do pulmão.....	29
<b>Figura 3.1.</b> Estrutura química da cisplatina.....	55
<b>Figura 3.2.</b> Estrutura química da carboplatina.. ....	56
<b>Figura 3.3.</b> Estrutura química do paclitaxel.....	58
<b>Figura 3.4.</b> Estrutura química do docetaxel.. ....	58
<b>Figura 3.5.</b> Estrutura química do gemcitabina.....	62
<b>Figura 3.6.</b> Estrutura química da vinorelbina.....	63
<b>Figura 3.7.</b> Estrutura química do pemetrexedo.....	65
<b>Figura 3.8.</b> Terapia TCR vs terapia com células CAR-T.....	86
<b>Figura 4.1.</b> Técnicas de resseção pulmonar.....	91

## Lista de Quadros

<b>Quadro 2.1.</b> 8. <sup>a</sup> edição do estadiamento TNM do cancro do pulmão. ....	43
<b>Quadro 2.2.</b> 8. <sup>a</sup> edição do estadiamento TNM do cancro do pulmão agrupado. ....	44
<b>Quadro 3.1.</b> Algoritmo de tratamento para o CPNPC escamoso... ..	47
<b>Quadro 3.2.</b> Algoritmo de tratamento para o CPNPC escamoso, quando a imunoterapia é contraindicada... ..	48
<b>Quadro 3.3.</b> Algoritmo de tratamento para o CPNPC não-escamoso... ..	49
<b>Quadro 3.4.</b> Algoritmo de tratamento para o CPNPC não-escamoso, quando a imunoterapia é contraindicada.. ..	50
<b>Quadro 3.5.</b> Opções terapêuticas para o CPNPC, com teste molecular positivo.....	51
<b>Quadro 3.6.</b> Algoritmo de tratamento do CPPC de estágio limitado.....	52
<b>Quadro 3.7.</b> Algoritmo de tratamento do CPPC de estágio extensivo.....	53
<b>Quadro 3.8.</b> Algoritmo de tratamento do CPPC recidivado. ....	54
<b>Quadro 3.9.</b> Exemplos de ensaios clínicos de fase III no CPNPC de estágios iniciais e localmente avançado.....	89
<b>Quadro 3.10.</b> Exemplos de ensaios clínicos de fase III no CPPC.....	89

## Lista de Abreviaturas

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AIS** – Adenocarcinoma *in situ*

**ALT** – Alanina aminotransferase

**AMI** – Adenocarcinoma minimamente invasivo

**ARN** – Ácido ribonucleico

**ASCL1** – *Achaete-scute homolog 1*

**AST** – Aspartato aminotransferase

**ATI** – Células alveolares do tipo I

**ATII** – Células alveolares do tipo II

**CAR-T** – Células T do recetor de antígeno quimérico, do inglês *Chimeric antigen receptor t cells*

**CPNPC** – Cancro do pulmão de não pequenas células

**CPPC** – Cancro do pulmão de pequenas células

**ctADN** – ADN tumoral circulante

**CTC** – Células tumorais circulantes

**CTLA-4** – Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico, do inglês *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*

**DAMPS** – Padrão molecular associado ao dano, do inglês *Damage-associated molecular pattern*

**dFdCDP** – Nucleósido difosfato

**dFdCTP** – Nucleósido trifosfato

**DPOC** – Doença pulmonar obstrutiva crónica

**ESMO** – Sociedade Europeia de Oncologia Médica

**HAA** – Hiperplasia adenomatosa atípica

**IARC** – Agência Internacional da pesquisa sobre o cancro, do inglês *International Agency for Research on Cancer*

**MHC** – Complexo principal de histocompatibilidade, do inglês *Major Histocompatibility Complex*

**NEUROD1** – *Neurogenic differentiation factor 1*

**NGS** – Sequenciamento de nova geração, do inglês *Next-Generation Sequencing*

**PAMPS** – Padrão molecular associado ao patógeno, do inglês *Pathogen-associated molecular patterns*

**PD-1** – Recetor de morte celular programa-1, do inglês *Programmed cell death protein 1*

**PDGFR** – Fator de crescimento derivado de plaquetas, do inglês *Platelet-derived growth factor receptor*

**PD-L1** – Ligando de morte programada 1, do inglês *Programmed death-ligand 1*

**PI3K** – Fosfatidilinositol 3-quinase, do inglês *phosphatidylinositol-3 kinase*

**PM** – Material particulado, do inglês *Particulate Matter*

**POU2F3** – *POU class 2 homeobox 3*

**PS** – *Performance status*

**TC** – Tomografia computadorizada

**TCR-T** – Terapia com recetores de células T, do inglês *T cell receptor T cell therapy*

**TIL** – Linfócitos infiltrantes de tumor, do inglês *Tumor-infiltrating lymphocytes*

**TTF-1** – Fator de transcrição da tireoide 1, do inglês *Thyroid transcription factor-1*

**VEGF** – Fator de crescimento endotelial vascular, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*

**VEGFR-2** – Recetor 2 do fator de crescimento endotelial vascular, do inglês *Vascular endothelial growth factor receptor 2*

# 1 Introdução

As doenças oncológicas são caracterizadas por um crescimento incontrolável de células, podendo iniciar-se em qualquer órgão ou tecido do organismo e, por um deficiente reconhecimento destas por parte do sistema imunitário (1, 2). As células ao se multiplicarem de forma indomável irão formar tumores que podem ser classificados como malignos ou benignos conforme se espalham, ou não, por outros tecidos (3).

No que concerne à mortalidade, as neoplasias são a segunda causa de morte em todo mundo a seguir à doença isquémica cardíaca. Os cancros do pulmão, da mama e da próstata são os mais frequentes, sendo, em homens e mulheres, respetivamente, os cancros do pulmão e da mama os mais mortais (4). Desta forma, é importante que haja um maior empenho na prevenção e deteção precoce da doença para permitir que se realizem tratamentos menos invasivos, relativamente baratos e com uma maior probabilidade de cura (5). Diante do crescente número de novos casos de cancro pelo mundo, torna-se fundamental uma maior intervenção ao nível da educação para a saúde, não só de forma a facilitar o diagnóstico precoce, mas também para promover uma maior adesão à terapêutica e, com isto, permitir um aumento dos resultados em saúde e uma maior gestão da própria doença (6).

O cancro do pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica em todo o mundo. As taxas de incidência e de mortalidade diferem consideravelmente de acordo com os estilos de vida, fatores ambientais, profissionais e genéticos que a população está exposta (7). Embora seja mais comum entre os homens, as taxas de incidência e mortalidade têm diminuído de forma mais rápida entre eles do que entre as mulheres (8).

É classificado através da histologia, dividido em dois tipos principais. O cancro do pulmão de pequenas células (CPPC), considerado o mais agressivo, caracteriza-se pelo seu rápido crescimento e desenvolvimento precoce de metástases. Por sua vez, o cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), o mais frequente e, geralmente, não é detetado até que a doença evolua para um estado avançado (9-11).

O surgimento de cancro do pulmão tem por base diversos fatores, sendo esses associados aos estilos de vida, como o tabagismo ativo e passivo, exposição ocupacional, poluição ambiental, algumas doenças respiratórias, fatores hormonais e genéticos (12, 13).

A principal causa para o aparecimento desta doença oncológica é o tabagismo (9, 14, 15). Apesar de terem sido adotadas diversas estratégias para a minimização do tabagismo e prevenção da exposição ambiental, têm surgido novos estilos de vida, como é o caso do

crescente uso atual de cigarros eletrônicos que, combinado com a exposição ambiental, têm demonstrado uma relevante sinergia oncogénica (15).

Devido ao facto da maioria dos pacientes com cancro do pulmão não apresentarem sintomas específicos e perceptíveis, o diagnóstico já é feito tardiamente, encontrando-se estes pacientes, num estágio avançado da doença (16, 17).

As taxas de mortalidade aumentam em virtude de serem feitos diagnósticos tardios. Por este motivo, é importante que sejam realizados diagnósticos de forma precoce, para permitir uma deteção precoce e, por sua vez, determinar qual o tratamento mais adequado à situação a que o paciente se encontra (18, 19).

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do cancro do pulmão incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia (9). No entanto, estes tratamentos estão associados a um elevado desenvolvimento de resistências ao tratamento, levando há ocorrência de recaídas. Recentemente, têm surgido vários avanços na terapêutica do cancro do pulmão, como a imunoterapia, que acarreta um perfil de segurança tolerável, permite uma resposta eficaz e uma terapêutica continuada, através da geração de memória imunológica (20). Esta terapia imunológica acaba por fortalecer o sistema imunológico e é menos prejudicial para os pacientes (21).

Para além destas terapêuticas, uma vez que o cancro do pulmão pode apresentar alterações moleculares, é necessário realizar um teste molecular e, se apresentar alterações moleculares, é necessário realizar terapia direcionada a esses alvos moleculares (22).

Apesar de existirem múltiplas opções de tratamentos para o cancro do pulmão, continua a ser necessário novas estratégias que tenham eficácia contra esta doença oncológica, especialmente em estágio avançado (20).

Com base nas considerações anteriores, os objetivos da presente Dissertação são os seguintes: i) abordar a incidência e prevalência, classificação e fisiopatologia do cancro do pulmão; ii) referir a farmacoterapia do CPNPC, realçando o grupo farmacoterapêutico, mecanismo de ação, indicação terapêutica, efeitos indesejáveis, contraindicações e interações medicamentosas para os principais fármacos; iii) indicar o algoritmo de tratamento para o CPPC; e iv) mencionar as principais medidas farmacológicas. Em relação à metodologia, efetuou-se uma revisão da literatura privilegiando-se os artigos científicos e as *guidelines* (p. ex., da ESMO – Sociedade Europeia de Oncologia Médica). A pesquisa iniciou-se no dia um de janeiro de 2024 e terminou no dia trinta e um de julho de 2024.

## 2 Cancro do pulmão

### 2.1 Epidemiologia

O cancro do pulmão continua a ser uma das doenças oncológicas mais mortal em todo o mundo em comparação com outras doenças neoplásicas e, seguida do cancro da mama, a doença oncológica mais diagnosticada (23, 24).

As taxas de incidência e de mortalidade diferem consideravelmente de acordo com os estilos de vida, fatores ambientais, ocupacionais e genéticos que a população está exposta (7, 25). Sendo esperado que em 2050 se atinja mais de 3,8 milhões de novos casos e cerca de 3.2 milhões de mortes por ano associado ao cancro do pulmão (26).

De acordo com o relatório da GLOBOCAN (OMS) em 2022, nos homens é o cancro com maior incidência e o segundo mais incidente em mulheres, em todo o mundo. Continuando a ser a principal causa de morte por doença oncológica entre homens e a segunda em mulheres (27-31). Embora seja mais comum entre os homens, as taxas de incidência e mortalidade têm diminuído de forma mais rápida entre eles do que entre as mulheres (8), havendo uma diminuição da incidência de cancro do pulmão no homem e um aumento nas mulheres (32).

Na Europa, é o segundo cancro com maior incidência nos homens e, o terceiro nas mulheres (33, 34). Continuando a ser considerado a doença oncológica mais mortal nos homens e a segunda nas mulheres (35, 36).

Em Portugal, o cancro do pulmão foi considerado o terceiro cancro mais incidente, tanto nos homens, como nas mulheres (37, 38) e, a primeira causa de morte por doenças oncológicas nos homens, e a terceira em mulheres (39-41).

O cancro do pulmão é dividido em dois tipos histológicos denominados CPNPC, considerado o mais frequente, correspondendo a cerca de 80-85% dos tumores pulmonares (9). E CPPC, em que a sua incidência tem vindo a diminuir ao longo dos anos, tendo uma prevalência igual para homens e mulheres, correspondendo a cerca de 15% dos tumores pulmonares (9, 42).

Nas figuras seguintes, são salientadas a incidência e a mortalidade, em 2022, dos diferentes tipos de cancro, no homem e na mulher, de acordo com o relatório da GLOBOCAN (OMS).

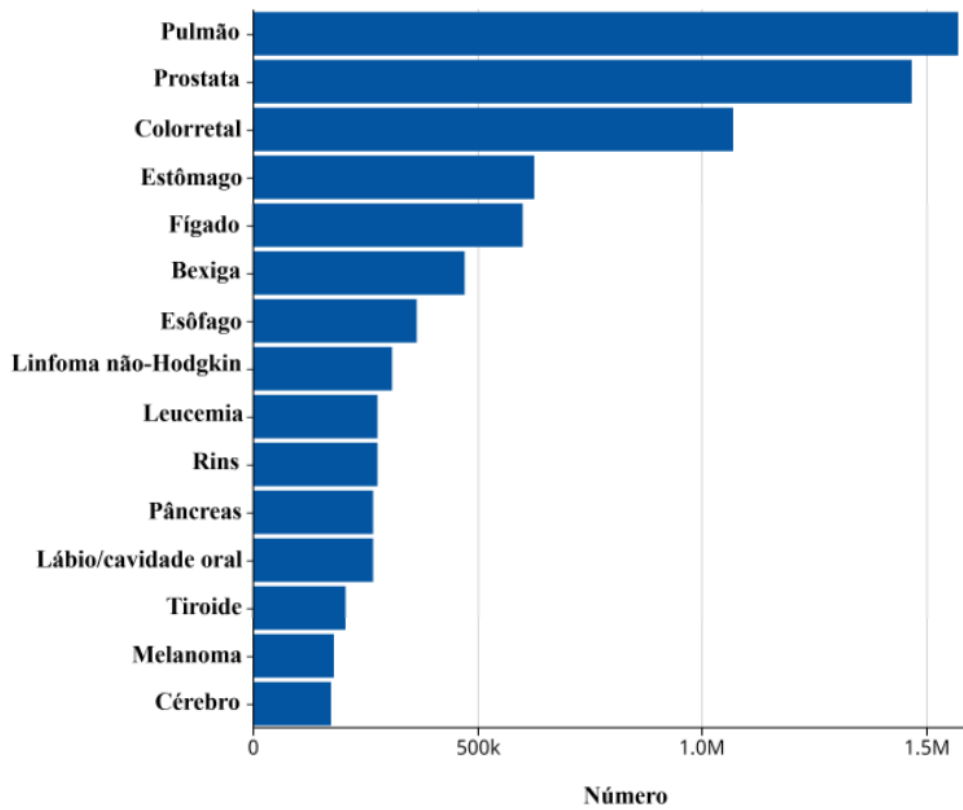


Figura 2.1. Incidência dos diferentes tipos de cancro no homem, no mundo, em 2022. Adaptado de (29).

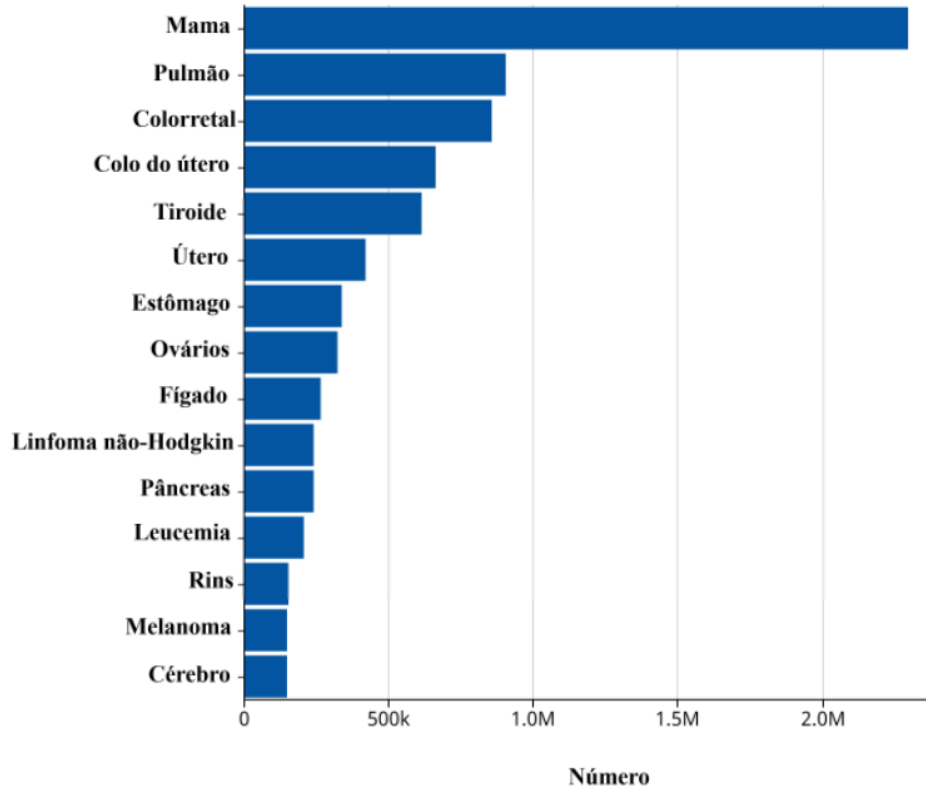


Figura 2.1. Incidência dos diferentes tipos de cancro na mulher, no mundo, em 2022. Adaptado de (28).

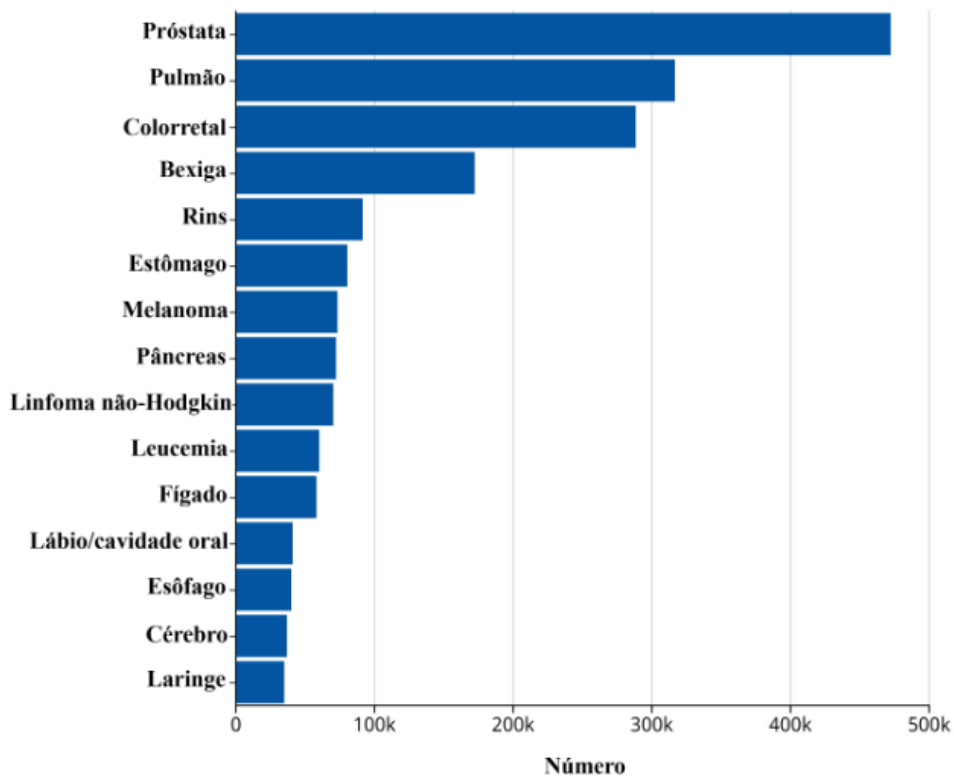


Figura 2.2. Incidência dos diferentes tipos de cancro no homem, na Europa, em 2022. Adaptado de (33).

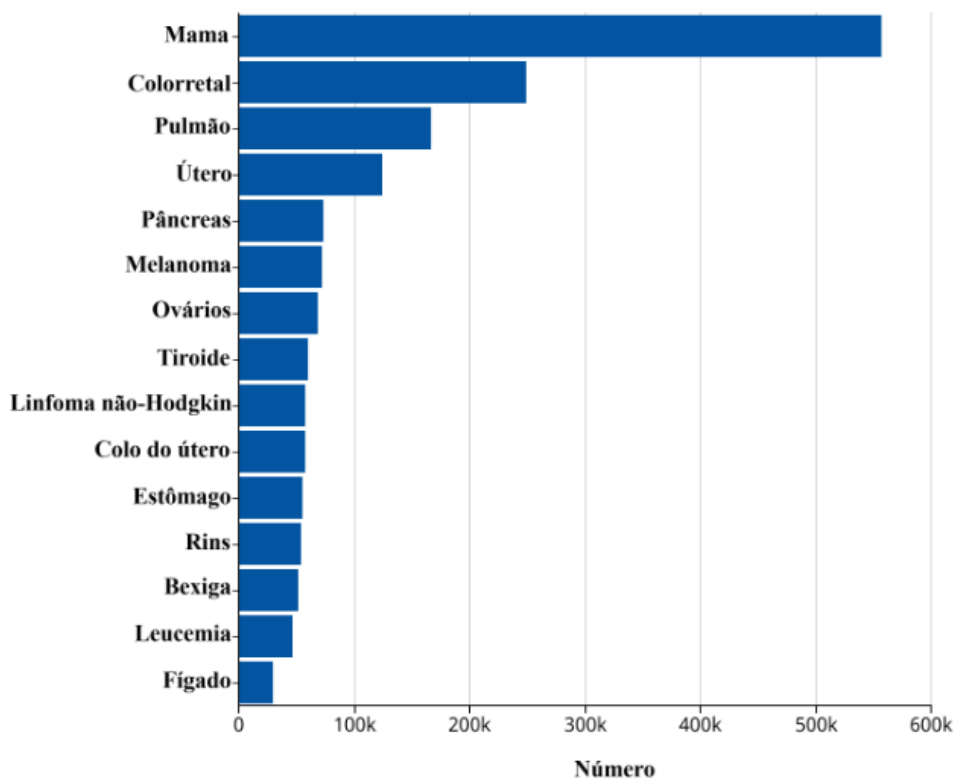
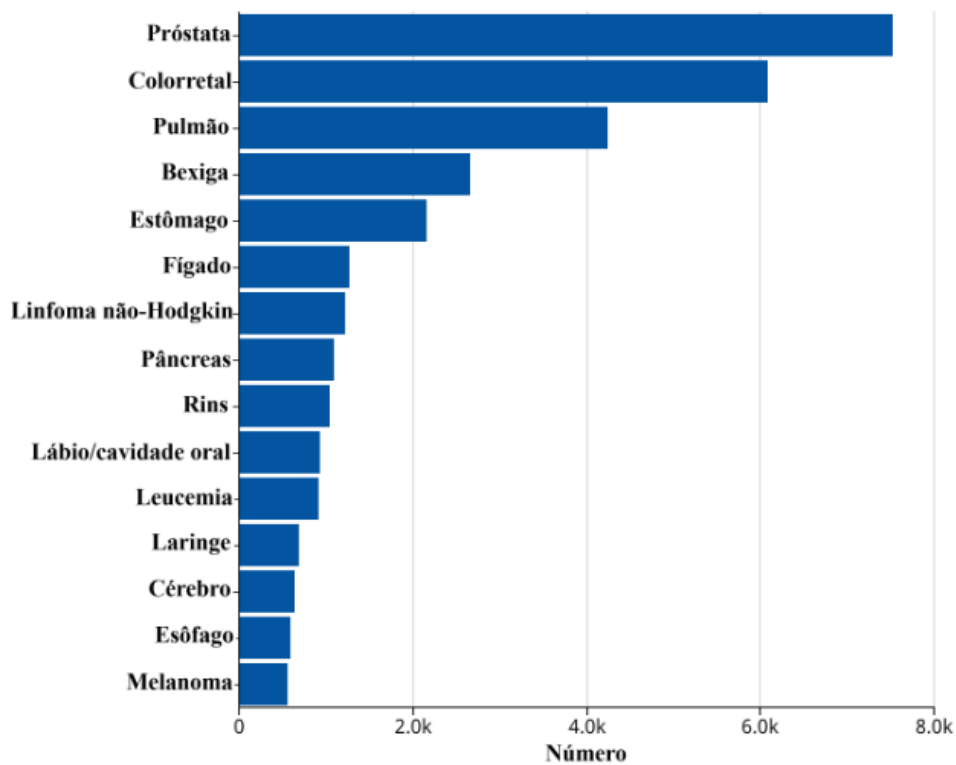
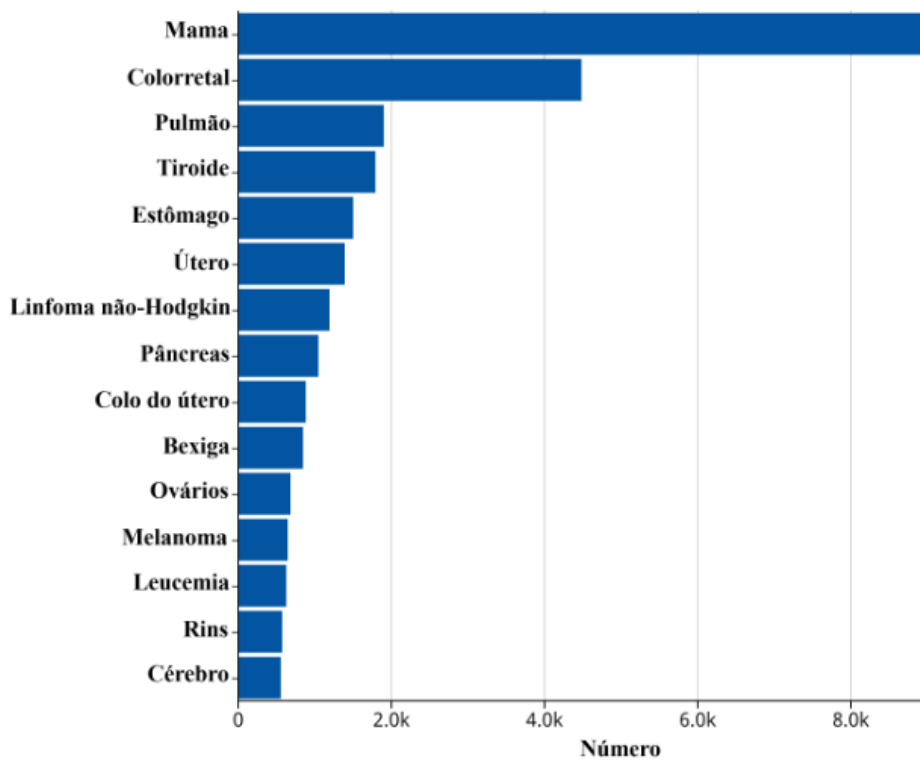


Figura 2.3. Incidência dos diferentes tipos de cancro na mulher, na Europa, em 2022. Adaptado de (34).



**Figura 2.4.** Incidência dos diferentes tipos de cancro no homem, em Portugal, em 2022. Adaptado de (37).



**Figura 2.5.** Incidência dos diferentes tipos de cancro na mulher, em Portugal, em 2022. Adaptado de (38).

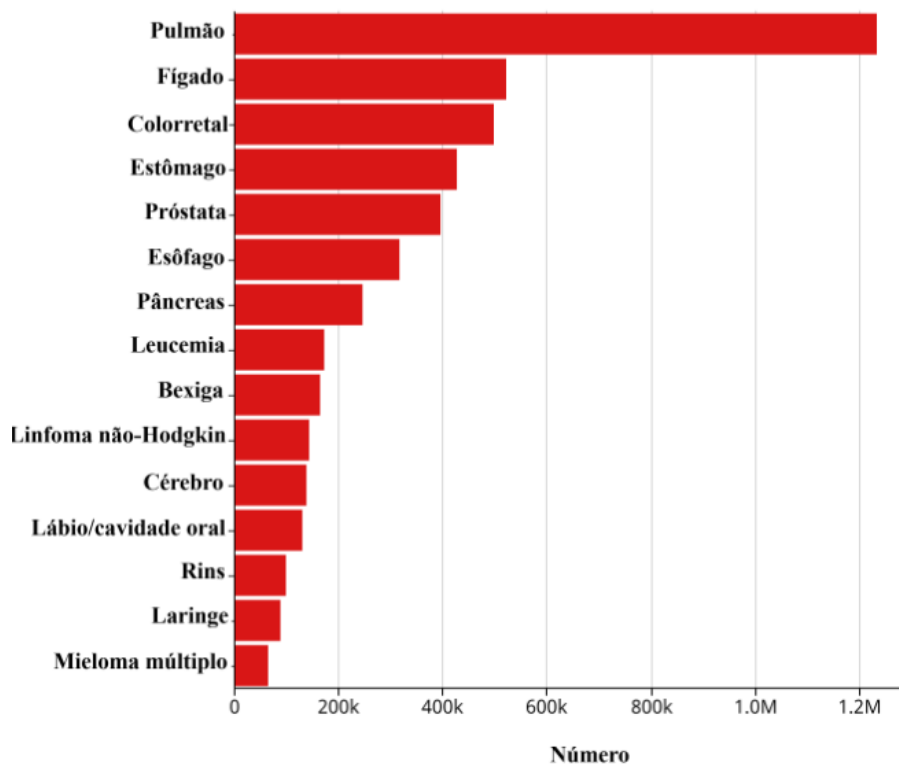


Figura 2.6. Mortalidade dos diferentes tipos de cancro no homem, no mundo, em 2022. Adaptado de (31).

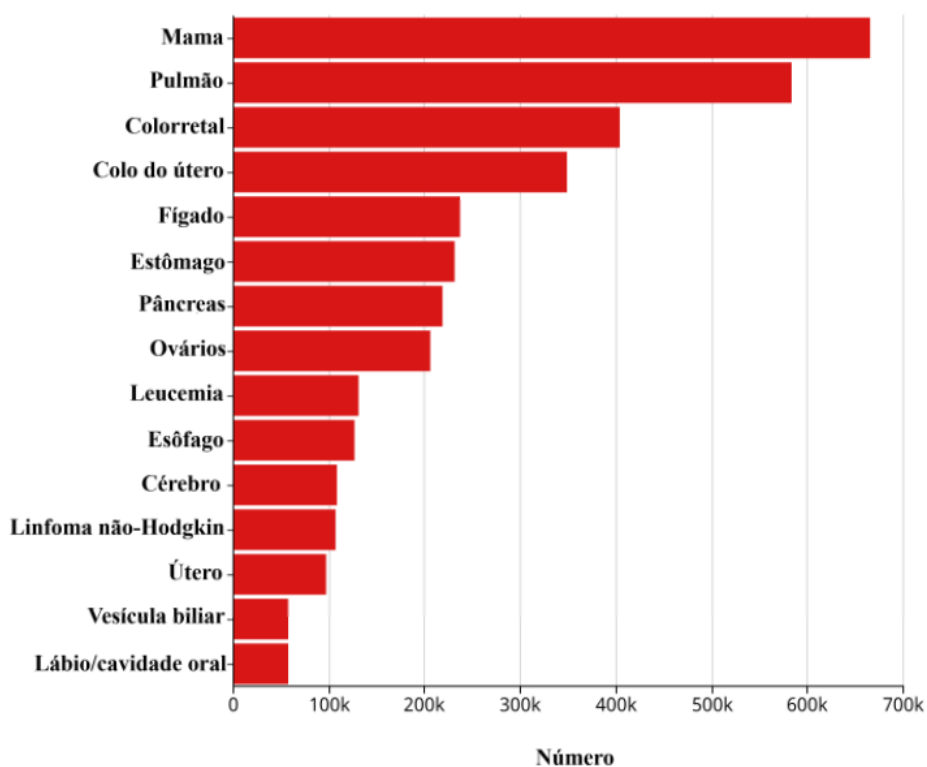
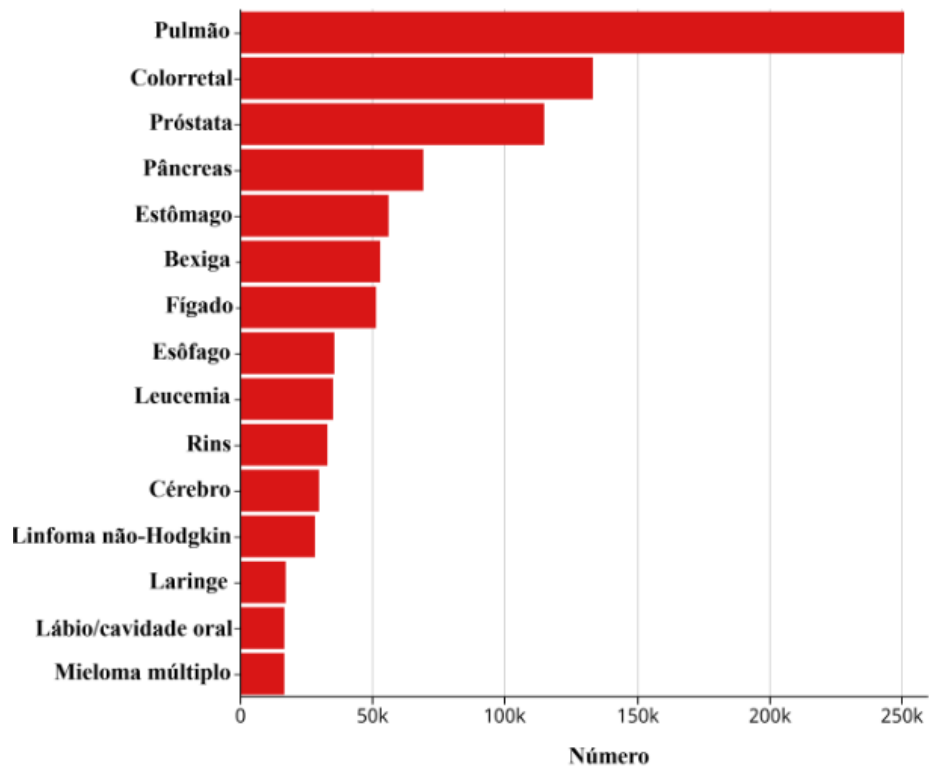
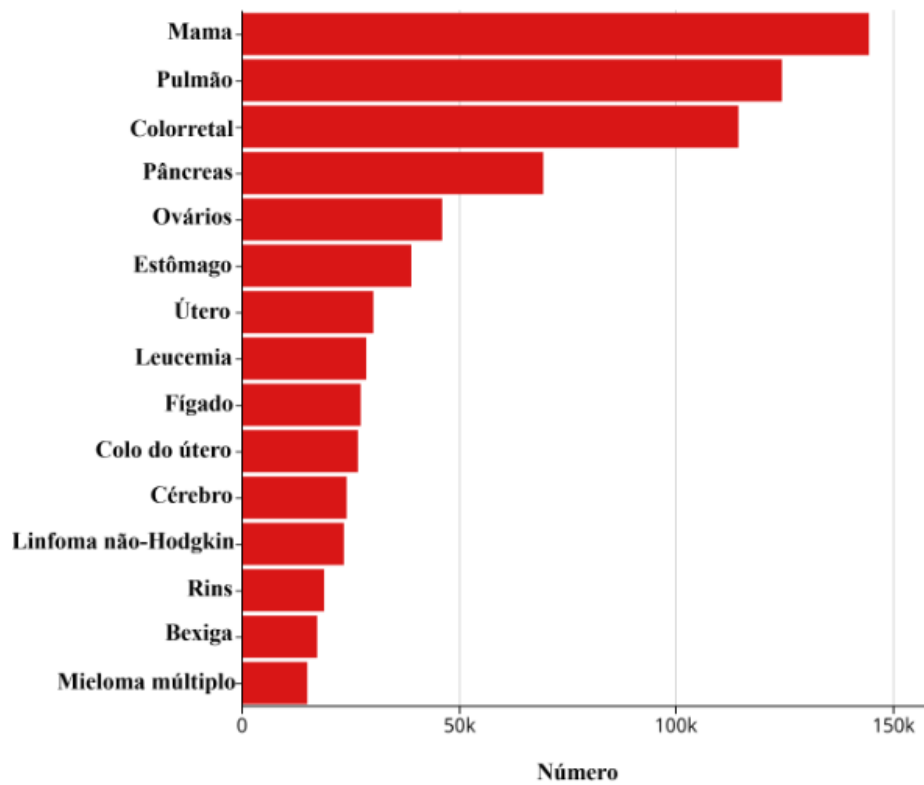


Figura 2.7. Mortalidade dos diferentes tipos de cancro na mulher, no mundo, em 2022. Adaptado de (30).



**Figura 2.8.** Mortalidade dos diferentes tipos de cancro no homem, na Europa, em 2022. Adaptado de (35).



**Figura 2.9.** Mortalidade dos diferentes tipos de cancro na mulher, na Europa, em 2022. Adaptado de (36).

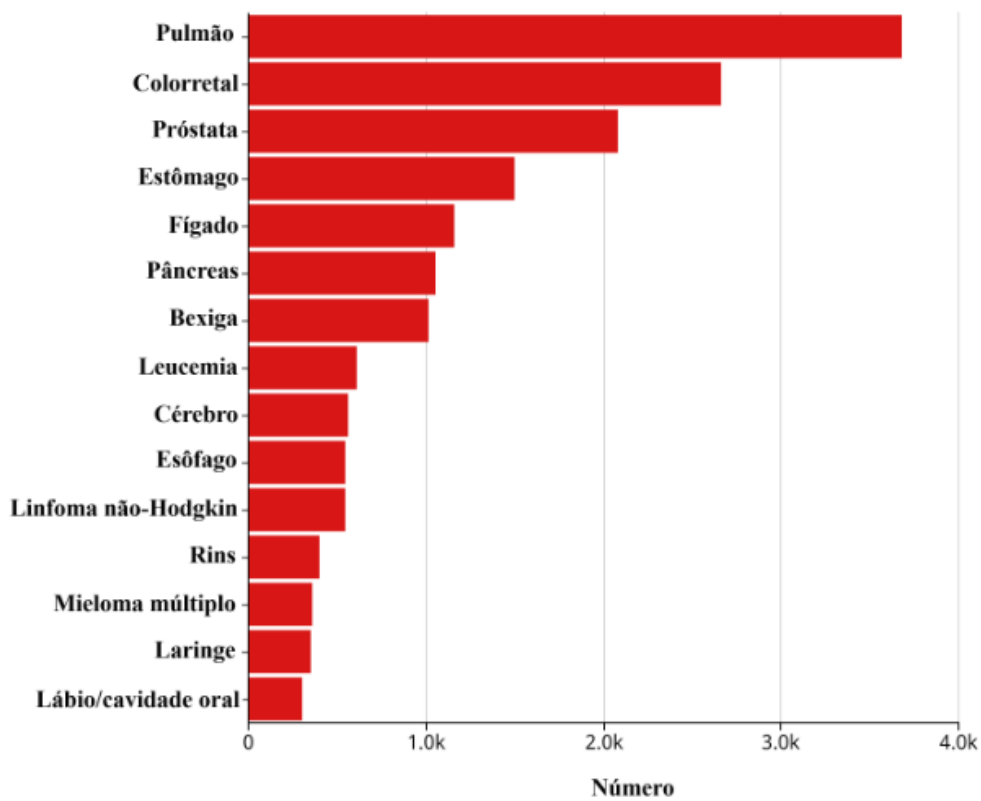


Figura 2.10. Mortalidade dos diferentes tipos de cancro no homem, em Portugal, em 2022. Adaptado de (40).

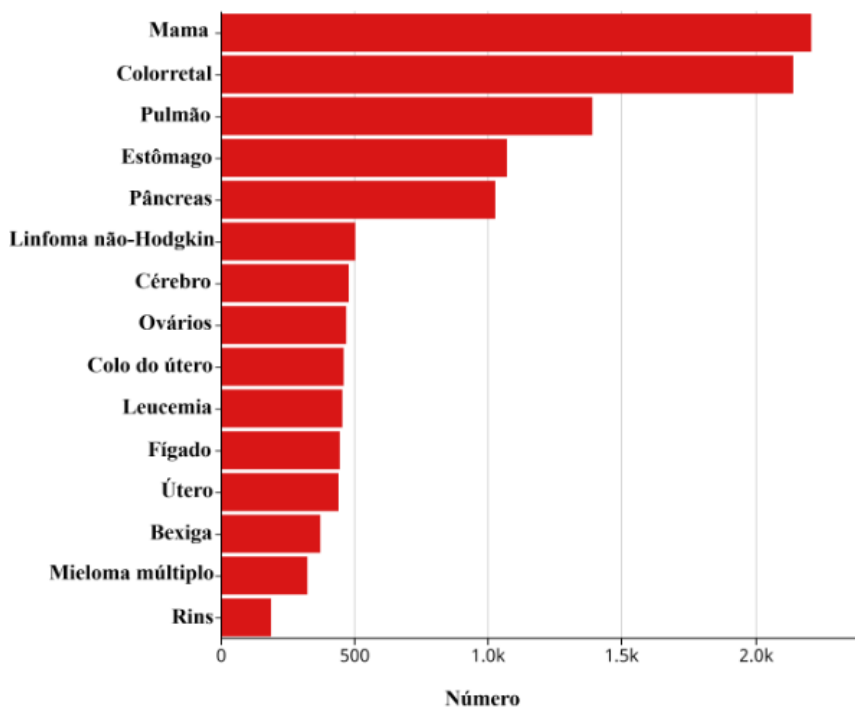


Figura 2.11. Mortalidade dos diferentes tipos de cancro na mulher, em Portugal, em 2022. Adaptado (41).

## 2.2 Definição

As doenças oncológicas são caracterizadas pelo crescimento abrupto e descontrolado de células tumorais e, pelo inadequado reconhecimento por parte do sistema imunitário (1, 2).

São consideradas doenças genéticas pois apresentam instabilidade genômica, o que caracteriza as células cancerígenas. Essa instabilidade é definida pela tendência aumentada de adquirir alterações genéticas e mutações em determinados genes tais como, oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo do ácido desoxirribonucleico (ADN). Isto acaba por ter um papel fundamental na heterogeneidade intratumoral (43, 44).

Podem ter origem, espalhar-se e invadir qualquer tecido ou órgão, tendo como resultado a disfunção de diversas funções celulares, o que pode levar a diversas consequências, tais como dor, falência de órgãos e diversos sintomas relacionados com a doença como caquexia (45, 46).

Para além da destruição que as doenças oncológicas provocam ao organismo, a saúde mental do próprio e das pessoas ao redor é muito afetada, tendo também implicações sociais, psicológicas e económicas (46).

O cancro do pulmão é uma doença oncológica que tem início em células pulmonares que crescem de forma descontrolada e abrupta (47). Este é caracterizado por apresentar diferentes níveis de heterogeneidade molecular inter pacientes e intra- e intertumoral, estando relacionada a mecanismos genéticos, epigenéticos e não genéticos (48, 49).

Em comparação com outros tipos de tumor, tem uma elevada carga mutacional, provavelmente devido à exposição que a população tem a diversos agentes cancerígenos (49).

Os tumores pulmonares são altamente aneusômicos, em que ocorre duplicações ou deleções de diversas regiões cromossômicas. Apresentam também rearranjos estruturais que resultam em alterações na transcrição e na expressão proteica, variações no número de cópias genéticas devido a deleções, duplicações ou ampliações e fusões genéticas, devido a inserções, inversões e translocações (49, 50). As alterações genômicas presentes advêm de genes supressores de tumor, que são geralmente inativados por diversos mecanismos genéticos tais como mutações pontuais, rearranjos cromossômicos, recombinações mitóticas e por eventos epigenéticos como a metilação de regiões promotoras. Também provêm de proto-oncogenes que têm um papel fundamental na patogénese do cancro do pulmão quando são ativados por mutações genéticas, ampliações e rearranjos cromossômicos tais como, translocações e inversões, regulação de genes constitutivamente ativados ou pela formação de proteínas quiméricas (50).

É classificado em dois tipos histológicos, CPPC considerado o mais agressivo, caracterizado pelo seu rápido crescimento e desenvolvimento precoce de metástases, estando presente em 15% dos casos. E CPNPC, o gênero mais frequente e, geralmente, não detectado até que a doença evolua para um estágio avançado, estando presente em 85% dos casos (9, 10).

### 2.3 Fisiopatologia

O pulmão é composto por várias ramificações: traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos. O revestimento do epitélio pulmonar é pseudoestratificado, contendo ao longo do eixo proximal-distal, proporções variadas de células (51, 52).

Na junção do ducto bronquioalveolar, estão presentes células tronco bronquioalveolares que têm capacidade de autorrenovação e de se diferenciar em células alveolares do tipo I (ATI), em células alveolares do tipo II (ATII), também designados de pneumócitos tipo II, em células *Club* e em células ciliadas (51, 53). A região mais distal do espaço alveolar é constituído por células ATI que são responsáveis por mediar a ocorrência das trocas gasosas através dos capilares, e por células ATII que têm como principal função secretar surfactante pulmonar de forma a reduzir a tensão superficial alveolar durante a respiração e, prevenir assim, o colapso alveolar (51, 54, 55). As células ATII também podem ser consideradas células tronco, uma vez que têm capacidade de autorrenovação e de dar origem as células ATI (51, 56). Na região mais proximal, encontram-se as células basais que se diferenciam em células ciliadas, células *Club* e em células neuroendócrinas (51).

As células ciliadas têm como função a depuração mucociliar, as células *Club* são células secretoras bronquioalveolares não ciliadas, que desempenham um papel importante na homeostasia pulmonar, incluindo o metabolismo de xenobióticos, regulação do sistema imunológico e, também, pode ser considerada uma célula progenitora, uma vez que retém a capacidade de reentrar no ciclo celular em resposta a uma lesão pulmonar, havendo por esta razão, a possibilidade de dar início à formação de tumores (57, 58). As células neuroendócrinas pulmonares, organizadas em aglomerados, também designados de corpos neuroepiteliais, contêm características de células neuronais e endócrinas. Estas sintetizam, acumulam e secretam serotonina, péptido libertador de gastrina, enolase específica neuronal e bombesina. Para além destes, são expressos ainda, de uma forma significativa, peptídeos relacionados com o gene calcitonina, molécula de adesão celular neuronal e *Achaete-scute homolog 1* (ASCL1) (51, 59, 60).

O tecido pulmonar possui uma elevada capacidade de renovação tecidual, o que é de extrema importância, uma vez que este órgão tem como principal função as trocas gasosas e é

exposto a diversos estímulos que podem ser prejudiciais para o epitélio tais como, patógenos, fumo do tabaco e outros poluentes (55, 61).

De forma a preservar as funções pulmonares durante as condições normais, é necessária uma vasta quantidade de células-tronco com capacidade de multipotência (62).

Estes processos de regeneração celular normal do tecido pulmonar, estão implicados no surgimento do cancro, através da transformação maligna de células-tronco pulmonares (55).

## **2.4 Tipos de cancro do pulmão**

O cancro do pulmão é uma doença oncológica molecularmente heterogénea, dividida em dois grupos histológicos principais, CPNPC e CPPC (63).

O CPNPC é o género mais frequente, correspondendo a cerca de 80-85% dos tumores pulmonares e, geralmente, não é detetado até que a doença evolua para um estágio avançado. Este é um dos tumores com maior taxa mutacional. Enquanto o CPPC, que corresponde aos restantes 15%, é considerado o mais agressivo, caracterizado pelo seu rápido crescimento e desenvolvimento precoce de metástases (9, 10, 20, 49).

Para além da classificação destes dois subgrupos, cada um deles é dividido em diferentes subtipos, de acordo com o seu perfil molecular (11, 63).

Os principais subtipos do CPNPC são o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e carcinomas de células grandes (9).

O adenocarcinoma é o género mais comum e agressivo, correspondendo a 40% dos tumores pulmonares (9, 64, 65). Este é caracterizado por uma frequente heterogeneidade intra e intertumoral, o que o torna mais complexo e, por vezes, difícil o tratamento envolvido, sendo por isso, importante determinar os fatores moleculares e celulares que estão envolvidos (55). Foi então desenvolvido uma estrutura organizada para compreender a biologia molecular que está por de trás dos subtipos do adenocarcinoma pulmonar (65).

A heterogeneidade tumoral está associada a mecanismos genéticos e não genéticos. As alterações genéticas vão resultar numa instabilidade genómica que leva à formação de células anormais (49). Apesar deste tumor ter uma forte associação com a exposição crónica ao fumo do tabaco, também é relatado em pessoas não fumadoras, sendo frequentemente associado a uma combinação de fatores ambientais e genéticos (55).

A classificação do adenocarcinoma pulmonar indica que esta não surge de forma espontânea, tendo este que passar por um processo gradual, que se inicia a partir de lesões pré-invasivas, partindo de uma doença pré-cancerígena denominada de hiperplasia adenomatosa

atípica (HAA), representando esta, o passo inicial para a patogénese do adenocarcinoma pulmonar (65-67).

Esta corresponde a uma lesão centroacinar de dimensões inferiores a 0.5 centímetros. É caracterizado por ter um crescimento lepidico puro, este é definido como células tumorais que proliferam ao longo do revestimento alveolar sem qualquer alteração da estrutura dos alvéolos, sem invasão estromal, linfática, vascular ou pleural. Esse crescimento é representado por um índice de proliferação baixo de células ATII, ao longo das paredes alveolares (65, 67-70).

Com o crescimento e a progressão da doença, a HAA pode evoluir para um adenocarcinoma in situ (AIS), que corresponde também a uma lesão pré-invasiva, com dimensões superiores a 0.5 centímetros e inferiores ou iguais a 3 centímetros. Este é dividido nos subtipos mucinoso e não mucinoso, no entanto é principalmente composto por células não mucinosas, tais como as células ATII ou células *Club*, com padrão de crescimento lepidico sem características de invasão estromal, vascular ou pleural (65-67, 70, 71).

Tanto na HAA, como no AIS, foram identificadas mutações nos genes EGFR, BRAF, KRAS, ERBB2, TP53 e FGFR3. No entanto, a frequência destas é maior no AIS exceto, a mutação FGFR3 que é mais comum na HAA (72).

As proporções de EGFR ou de KRAS são diferentes consoante o estilo de vida tabágico presente. A mutação no gene EGFR esta mais associada a pessoas não fumadores enquanto a mutação KRAS esta mais associado a fumadores (67, 72, 73).

Também foram relatadas em ambas lesões pré-invasivas algumas modificações epigenéticas como a metilação do ADN (65, 67) e, imuno-histoquimicamente, apresentam sempre fator de transcrição da tiroide 1 (TTF-1), Napsina A e CK7 (70).

Outra característica de ambas lesões pré-invasivas, é o facto de apresentarem um índice de proliferação celular baixo (70).

Com o contínuo progresso da doença, esta poderá evoluir para um adenocarcinoma minimamente invasivo (AMI). Este representa dimensões inferiores ou iguais a 3 centímetros, com padrão de crescimento lepidico e com focos de invasão inferiores ou iguais a 5 centímetros. Havendo já a ocorrência de microinvasões. O tipo de células envolvidas são maioritariamente não mucinosas tal como o adenocarcinoma in situ anteriormente descrito. Este subtipo manifesta-se como um nódulo parcialmente sólido a qual corresponde à área de invasão. Mutações nos genes EGFR, KRAS, TP53 e NF1 surgem de uma forma mais frequente em comparação com as lesões pré-invasivas já descritas (65-67, 70).

Posteriormente, se o tumor invadir os vasos linfáticos, vasos sanguíneos, espaços aéreos ou pleura ou, se for identificado necrose tumoral, a lesão denominada anteriormente como AMI,

passa a ser classificada como adenocarcinoma pulmonar. O diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar invasivo é feito quando se está na presença de um foco de invasão superior a 0.5 centímetros, constituído por células diferentes do lepidico, com invasão de células tumorais na pleura, vasos sanguíneos ou linfáticos ou, quando há necrose tumoral (67, 71).

Mutações no gene EGFR e alterações epigenéticas tais como a metilação do ADN, sugerem que estas podem levar ao desenvolvimento do fenótipo invasivo (67, 74-76).

As mutações nos genes EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, HER2, KRAS, NTRK e NRG1 são as principais alterações genéticas que surgem no adenocarcinoma pulmonar (77).

Imuno-histoquímicamente, o adenocarcinoma pulmonar expressa TTF-1 e Napsina A (78).

O sistema imunitário também tem um papel fundamental na progressão da doença. Nas lesões pré-invasivas, o gene IL-12A, que é responsável pela indução da resposta tumoral pró-inflamatória e, a protease indutora de apoptose, estão reduzidos na HAA e, CCR2, uma proteína responsável pelo crescimento tumoral e pela angiogênese, está aumentada. A proteína 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), um recetor das células T, inibidora dos pontos de controlo imunológico, está aumentada no desenvolvimento do adenocarcinoma (67, 79).

Para além disso, a expressão do ligando de morte programada 1 (PD-L1) foi detetada numa forma reduzida no AIS e no AMI. No entanto, no adenocarcinoma invasivo, essa expressão aumenta, estando então a expressão de PD-L1 correlacionada com o surgimento das invasões e, assim, envolvida na evolução inicial do adenocarcinoma do pulmão invasivo. Isto permitindo que o cancro tenha a capacidade de se escapar ao sistema imunológico (80). Estando este associado à progressão da doença e, por sua vez, a um mau prognóstico (81).

Na classificação dos adenocarcinomas pulmonares invasivos, é abordada a heterogeneidade dos padrões de crescimento e a histologia de acordo com o padrão predominante de crescimento das células neoplásicas. Uma vez que esses padrões podem ser encontrados em combinação dentro do mesmo tumor, a classificação tem por base o padrão que está representado em maioria, sendo intitulado o padrão predominante (65, 70).

De acordo com a organização mundial de saúde, os cinco tipos de adenocarcinoma pulmonar são o adenocarcinoma com padrão lepidico, adenocarcinoma com padrão acinar, adenocarcinoma com padrão papilar, adenocarcinoma com padrão micropapilar e adenocarcinoma com padrão sólido (66, 70).

O adenocarcinoma com padrão lepidico é composto essencialmente por células não mucinosas. Apresenta um padrão de crescimento lepidico, com proliferação ao longo das

paredes alveolares, e com características de invasão linfática, vascular ou pleural maior que 0.5 centímetros e tem dimensões superiores a 3 centímetros (70, 82).

O adenocarcinoma com padrão acinar é principalmente composto por glândulas neoplásicas dispostas em ácinos. O padrão de crescimento acinar pode apresentar uma variante com características de padrão de crescimento cribriforme, que está associado a estruturas histopatológicas mais agressivas (70, 82, 83). Este padrão de crescimento cribriforme apresenta uma maior taxa mitótica e de necrose, e apresenta invasão vascular (84). Os arranjos cribriformes têm uma distribuição que se assemelha a glândulas (85), e são frequentemente acompanhados de uma produção de muco ou de detritos necróticos que preenchem o lúmen (83, 86).

O adenocarcinoma com padrão papilar é essencialmente composto por células neoplásicas, organizadas numa estrutura papilar com dimensões e ramificações variáveis. Em determinados casos podem surgir de calcificações psamomatosas e/ou mórulas (70, 87).

O adenocarcinoma com padrão micropapilar é constituído essencialmente por tufos papilares. Estes tufos micropapilares podem estar presentes na superfície alveolar ou infiltrar-se no estroma em pequenos aglomerados. Por vezes também podem ser observados corpos de Psamoma (70, 82, 88).

O adenocarcinoma com padrão sólido é caracterizado por formar grupos sólidos de células, por vezes com aparência escamosa, e compostas por mucina (70). Este subtipo de adenocarcinoma está associado a um prognóstico desfavorável (89).

Para além dos diferentes padrões de crescimento, existem também quatro variantes raras de adenocarcinoma, que podem ser associados a outros subtipos de adenocarcinoma pulmonar. Dos quais são o adenocarcinoma mucinoso invasivo, adenocarcinoma coloide, adenocarcinoma fetal e adenocarcinoma entérico (70, 82). A maioria destes é positivo para a expressão de CK20 (70).

O carcinoma de células escamosas tem origem em células basais, mas também, podem ter origem a partir de células ATII e de células *Club* (90-93). Segundo a Organização Mundial de Saúde, existem três variantes de carcinoma de células escamosas que são classificadas com base no exame histológico. Essas variantes são a queratinizante, se estiver presente queratinização, não queratinizante e basalóide quando a componente basalóide é superior a 50% do tumor, independentemente da presença de queratinização (66, 94).

As mutações nos genes PIK3CA, FGFR e DDR2 são algumas das alterações genéticas que surgem no carcinoma de células escamosas. Imuno-histoquímicamente, apresenta uma expressão mais significativa de p40, p63 e CK5/6 (78, 95).

O carcinoma de células grandes é o menos comum entre os tumores responsáveis pelas doenças neoplásicas pulmonares primárias, caracterizada por uma evolução pouco favorável. Pode ter ou não características neuroendócrinas. É mais comumente observado em idosos, homens e fumadores e apresenta-se como uma grande massa com necrose central (96, 97).

Segundo a OMS, este tumor é definido como um carcinoma indiferenciado de células não pequenas uma vez que não possui características celulares e estruturais que estejam relacionadas com adenocarcinomas ou carcinomas de células escamosas (66, 96, 97).

As mutações genéticas presentes são mutações nos genes EGFR, KRAS, BRAF, MAP2K1, PIK3CA e ALK (98).

O CPPC tem uma grande associação com a exposição excessiva ao tabaco. É caracterizado por ter uma rápida proliferação, alta vascularização, desequilíbrios apoptóticos e uma precoce disseminação metastática, espalhando-se através dos vasos linfáticos e sanguíneos de uma forma mais rápida que os outros subtipos histológicos de cancro do pulmão (99). Este tipo de tumor está associado a uma elevada frequência de mutações nos genes TP53 e RB1, resultando numa inativação dos supressores tumorais p53 e RB (99-101).

As células neuroendócrinas pulmonares são as células predominantes da origem do CPPC e, de uma forma mais rara, também podem surgir a partir de células ATII, células basais e células *Club* (56, 99).

O CPPC é classificado com base nos padrões de expressão de marcadores neuroendócrinos, sendo assim dividido nos subtipos neuroendócrino de grau alto, neuroendócrino de grau baixo e, quando não apresenta qualquer sinal de diferenciação neuroendócrina, são denominados de tumores não neuroendócrinos pois, não possuem expressão de marcadores neuroendócrinos (99, 102, 103).

O subtipo neuroendócrino de grau alto, é caracterizado por ter uma baixa infiltração de células imunológicas e uma diminuída ou ausente expressão do PD-L1. Oposto ao subtipo neuroendócrino de grau baixo, que é caracterizado por ter uma imunogenicidade aumentada, apresentando um grande número de células inflamatórias. Esse infiltrado é constituído por células imunes inatas e adaptativas (51, 99, 104).

Para além desta classificação, o CPPC também pode ser dividido em dois tipos distintos com base na extensão da doença. Sendo então divididos em CPPC de estágio limitado e CPPC de estágio extensivo (20).

Ambos os tipos limitado e extensivo foram ainda estratificados em diferentes subtipos de CPPC, com base na expressão de fatores de transcrição. Sendo esses o CPPC-A, CPPC-N e CPPC-P, agrupados de acordo com a expressão dos principais reguladores transcricionais

ASCL1, *Neurogenic differentiation factor 1* (NEUROD1) e *POU class 2 homeobox 3* (POU2F3), respetivamente. Também ainda pode ser classificado em CPPC-I por apresentar características de inflamação. Sendo o subtipo neuroendócrino, alto ou baixo, do CPPC, subclassificado como CPPC-A ou como CPPC-N uma vez que são tumores que apresentam níveis de expressão de ASCL1 e de NEUROD1. Enquanto o CPPC não neuroendócrino é subclassificado em CPPC-P ou CPPC-I visto que apresentam, respetivamente, padrões de expressão de POU2F3 e padrões inflamatórios (51, 99, 105, 106).

De uma forma menos comum, o CPPC também tem potencial para se transdiferenciar num adenocarcinoma pulmonar após ganho de uma mutação EGFR, podendo ocorrer o oposto, isto é, perda da mutação EGFR que resulta numa transdiferenciação de adenocarcinoma para CPPC (51, 99).

## **2.5 Biomarcadores**

O uso de biomarcadores tem vindo a demonstrar cada vez mais a sua importância em diversas situações. Estes podem ser genes, proteínas ou produtos químicos, que surgem a partir de um processo biológico normal, de um mecanismo patogénico ou de uma resposta biológica a determinada doença, tal como a presença de um tumor. Permitindo assim, monitorizar o desenvolvimento da doença, determinar qual o estadiamento em que se encontra e qual a terapêutica mais adequada, de forma a diminuir tratamentos desnecessários e toxicidade que esteja associada. Por fim, também reduz os custos na saúde (107).

Com a elucidação da biologia molecular que esta por de trás da patologia do cancro do pulmão, permitiu identificar diversos biomarcadores, que levaram ao surgimento de terapias direcionadas (78, 108). Sendo por isso importante o uso de biomarcadores, para identificar tumores que respondem a essa terapia direcionada. Mudando assim o paradigma do diagnóstico do cancro do pulmão (78, 109).

Foram encontradas muitas mutações diferentes no cancro do pulmão. Sendo as mais comuns, a mutação EGFR, mutação ALK e mutação KRAS (12).

### **2.5.1 Recetor do fator de crescimento epidérmico**

O EGFR é um recetor tirosina quinase que pertence à família ERBB. Quando o ligando EGF se liga ao EGFR, é ativada a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR e a via RAS/RAF/MAPK, envolvidas em diversos processos celulares normais. Mutações que ocorram

no EGFR vão fazer com que ocorra uma ativação, independente da ligação do ligando ao recetor, desregulando as vias de sinalização, o que resulta num fenótipo maligno (78, 110-112).

A maior parte das mutações que ocorrem no EGFR sucedem de deleções no exão 19 ou de uma substituição de uma arginina por uma leucina na posição 858 no exão 21 (L858R) (78, 110, 113).

Para além destas mutações, e de uma forma menos comum que as anteriores, também pode ocorrer mutações por inserção no exão 20, sendo esta denominada de EGFR Ex20Ins (114).

Após o tratamento com inibidores da tirosina quinase, pode ocorrer recaídas com resistência adquirida. Esta ocorre devido a uma mutação secundária que advém da substituição de uma metionina por uma treonina, no codão 790 (T790M) do exão 20. Também pode ocorrer devido a amplificações no oncogene MET e mutações do PI3KA (78, 110, 115).

### **2.5.2 Quinase do linfoma anaplásico**

O ALK é um recetor tirosina quinase, pertencente à família dos recetores de insulina, codificado pelo gene ALK (78, 116, 117). A ligação do ligando endógeno ALKAL, a ALK, induz a ativação de vias de sinalização PI3K-AKT, MAPK e JAK-STAT, que resultam na indução de diversos processos celulares tais com a proliferação, sobrevivência e diferenciação celular (118).

A malignidade por detrás deste gene advém de um rearranjo estrutural de ALK, em que ocorre fusão da região codificante do domínio quinase na região 3' com vários genes coadjuvantes na extremidade 5'. A fusão mais comum no CPNPC ocorre entre o ALK e o gene EML4 (78, 118, 119). Este rearranjo codifica uma proteína quimérica com atividade quinase aberrante. Esta provoca a ativação constitutiva do recetor ALK, independentemente da ligação do ligando e, por sua vez, na hiperativação da cascata de sinalização (78, 116, 118). Assim, o rearranjo ALK é responsável por provocar um aumento da proliferação, crescimento e sobrevivência celular, apresentando assim uma atividade oncogénica (78, 120, 121).

### **2.5.3 Proto-oncogene ROS 1**

O proto-oncogene ROS1 codifica um recetor de tirosina quinase ROS1, que pertence à família dos recetores de insulina (78). Este desempenha um papel fundamental na ativação de

múltiplas vias de sinalização, responsáveis por induzir a diferenciação celular, proliferação, crescimento e sobrevivência celular (122).

Rearranjos no gene ROS1 formam-se a partir da fusão do gene ROS1 com diversos genes vizinhos, o que pode resultar na formação de oncoproteínas constitutivamente ativas, que provocam distúrbios nas vias de sinalização e, por sua vez, na oncogenicidade (78, 123).

É comum ser detectado metástases cerebrais em pacientes com CPNPC em estágio IV, positivos para ROS1, sem ter iniciado qualquer tratamento. Sendo o sistema nervoso central, o local primário de progressão em pacientes que sejam positivos para a mutação ROS1, que já estão a realizar terapia com inibidores de tirosina quinase (123, 124).

#### **2.5.4 Proto-oncogene B-Raf**

O proto oncogene B-Raf, também designado de homólogo B do oncogene viral do sarcoma murino v-Raf (125), codifica uma quinase BRAF, que é um membro da proteína quinase serina/ treonina, que pertence à família da quinase RAF. Está envolvida na cascata de sinalização MAPK, que promovem o crescimento celular normal, proliferação, diferenciação e sobrevivência das células (78, 126, 127).

A mutação no gene BRAF, é uma mutação pontual, caracterizada pela substituição de uma valina por um ácido glutâmico, no codão 600. Esta é então denominada de mutação BRAF V600E (125), que é mutação BRAF encontrada com maior frequência em tumores (127).

Esta mutação leva a que ocorra uma maior atividade quinase, uma vez que há uma ativação constitutiva do recetor, independentemente da ligação das proteínas ativadoras (125) e, por sua vez, ocorre uma ativação permanente da via de sinalização que resultará no crescimento e proliferação celular descontrolados (128, 129).

A mutação BRAF ocorre mais em pacientes com CPNPC que não foram tratados previamente e surge também em tumores com resistência adquirida a inibidores do recetor tirosina quinase (130).

#### **2.5.5 Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kristen**

O KRAS é um oncogene da família RAS que codifica uma proteína transdutora de sinal GTPase intrínseca, envolvida nas vias de sinalização PI3K-AKT e MAPK que regulam diversos processos celulares (78, 131).

As proteínas RAS têm a função de alternar entre o estado ativo, ligada a GTP, e o estado inativo, ligada a GDP, mediada pela atividade GTPase intrínseca, para que os sinais extracelulares sejam transferidos para o interior da célula (131, 132).

A mutação no gene KRAS que ocorre de uma forma mais frequente, é a mutações no codão 12, sendo a mais comum a G12C (133). A mutação KRAS G12C vai fazer com que ocorra inibição da hidrólise do GTP. Isto resulta no bloqueio do KRAS mutante na sua forma ativa, originando-se assim uma ativação constitutiva das vias de sinalização MAPK e PI3K, promovendo assim a oncogenicidade (131).

### 2.5.6 Proto-oncogene MET

O proto-oncogene MET codifica a proteína MET, um recetor transmembranar tirosina quinase, que é ativado pelo ligando endógeno HGF, responsável por ativar múltiplas vias de sinalização, MAPK, PI3K e JAK/STAT, importantes em diversos processos celulares tais como a proliferação, sobrevivência, migração celular, entre outros (78, 134, 135).

No CPNPC, a desregulação dos processos celulares, provenientes da sinalização MET, manifestam-se devido a mutações, amplificações ou superexpressão do gene MET. Também podem ocorrer rearranjos no gene MET, no entanto a sua prevalência é desconhecida (134).

As mutações pontuais que ocorrem no exão 14 do gene MET (METex14) fazem com que ocorra um *splicing* incorreto do exão 14, o que resulta na formação de uma proteína MET anormal e, por sua vez, no aumento da atividade do recetor MET e da sinalização (136).

A amplificação genética é caracterizada pelo aumento do número de cópias de genes. Estando associada à superexpressão dos genes amplificados (137). A amplificação do gene MET vai desregular a via de sinalização pela superexpressão da proteína e pela continua ativação das quinases (134).

A superexpressão de MET induz a ativação independente do ligando HGF e, por sua vez, ativação das vias de sinalização (134). Essa superexpressão pode provir de modificações a nível transcricional como, por exemplo, uma maior atividade promotora devido a modificações epigenéticas ou nas histonas. Não sendo sempre devido a amplificações dos genes (138).

Por outro lado, também pode haver uma superexpressão do ligando HGF. Numa situação normal, este é expresso por células estromais, mas também pode ser expresso pelo próprio tumor, resultando também na ativação constitutiva das vias de sinalização (138, 139).

### **2.5.7 Proto-oncogene RET**

O proto-oncogene RET codifica um recetor de tirosina quinase RET. Os ligando GFL liga-se ao recetor  $GFR\alpha$  e vão atuar como co-recetor de RET. Isto leva à ativação do recetor tirosina quinase que resulta na ativação da via de sinalização MAPK, PI3K/AKT e STAT3, promovendo a proliferação, sobrevivência, migração e diferenciação celular (140).

A patologia advém de um rearranjo genético entre o gene RET e os genes vizinhos KIF5B, CCDC6 e NCOA4. Sendo a fusão com o gene KIF5B o mais comum no cancro do pulmão, onde ocorre a fusão entre o intrão 11 do gene RET com o intrão 15 do gene KIF5B (140, 141).

Isto resulta na ativação constitutiva da tirosina quinase RET, independente da ligação do ligando ao recetor. Levando ao aumento da proliferação, sobrevivência, migração e diferenciação celular (140).

O rearranjo RET também foi associado a mecanismos de resistência adquirida aos inibidores de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico (EGFR-ITK) em paciente com CPNPC com mutação EGFR (142, 143).

### **2.5.8 Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2**

O HER2 é codificado pelo proto- oncogene HER2, que pertence à família ErbB que é composto por um grupo de quatro glicoproteínas transmembranares com atividade de tirosina quinase, estruturalmente relacionadas ao EGFR. Estão envolvidas nas vias de sinalização celulares, incluindo as vias MAPK e PI3K, que são importantes na proliferação, diferenciação e migração celular (78, 144).

A superexpressão de HER2 nas células, foi relatada de uma forma mais frequente no CPNPC. Esta resulta de uma desregulação transcricional ou pós-transcricional, e não de uma amplificação do gene, tal como acontece noutros tipos de tumor (144, 145). O que irá levar a uma ativação constitutiva das vias de sinalização e no crescimento maligno. Sendo o proto-oncogene HER2, transformado num oncogene (144, 146).

### **2.5.9 Recetor neurotrófico tirosina quinase**

O gene NTRK, que envolve NTRK1, NTRK2 e NTRK3, codificam para recetores de tirosina quinase da família TRK, incluindo TRKA, TRKB e TRKC, respetivamente. Os

ligandos NGF, BDNF e NT-3, quando se ligam aos respectivos recetores, TRKA, TRKB e TRKC, ativam múltiplas vias de sinalização celular tais como, MAPK, PI3K e PLC $\gamma$ , responsáveis pela proliferação, crescimento, sobrevivência e metabolismo celular (78, 147, 148).

O rearranjo NTRK ocorre devido à fusão dos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3 com genes vizinhos. Este forma um novo oncogene de fusão que é expresso de forma aberrante, que vão causar a ativação constitutiva do TRK e, por sua vez, das vias de sinalização, independentemente da ligação dos ligandos, provocando assim a oncogenicidade (147-149).

### **2.5.10 Neuregulina 1**

O gene NRG1 codifica o fator de crescimento neuregulina 1. Este contém um domínio semelhante ao fator de crescimento epidérmico, que se liga às tirosinas quinases do grupo ErbB/HER, levando a que ocorra ativação das vias de sinalização, MAPK e PI3K, envolvidas no crescimento celular (150, 151).

O rearranjo NRG1 resulta da fusão do gene NRG1 com outros genes vizinhos. Isto resulta na expressão aberrante do NRG1, levando à ativação patológica das vias de sinalização e, por sua vez, resulta numa proliferação celular anormal (151).

Este rearranjo foi associado como um mecanismo de resistência adquirida, após o tratamento com inibidores da tirosina quinase em pacientes com CPNPC com rearranjos ALK (152).

### **2.5.11 PI3KCA**

A enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), pertence a uma família de enzimas lipídicas. Esta é ativada por sinais extracelulares, como fatores de crescimento, citocinas e hormonas, estando envolvida na ativação da via de sinalização PI3K/Akt/mTOR, responsáveis pela proliferação, crescimento e metabolismo celular (78, 153).

O gene PI3KA codifica a subunidade catalítica p110 alfa da enzima PI3K. Mutações neste gene foram relatadas em diversos tumores, incluindo no cancro do pulmão. Esta vai afetar a atividade catalítica da enzima e, por sua vez, desregular as vias de sinalização envolvidas. Sendo então esta mutação responsável pela transformação oncogénica (78, 153, 154).

Alguns estudos indicaram que as mutações PIK3CA conferem uma resistência ao tratamento com inibidores de tirosina quinase de pacientes com CPNPC com mutação EGFR (78, 155).

#### **2.5.12 Recetor do fator de crescimento de fibroblastos**

O FGFR é um recetor transmembranar de tirosina quinase, que pertence à família FGFR, composto por 4 recetores (FGFR 1 - 4). Quando os fatores de crescimento de fibroblastos ligam-se ao seu recetor, são ativadas as vias de sinalização MAPK e PI3K, envolvidas na proliferação, crescimento e metabolismo celular (78, 156).

A amplificação do gene FGFR1 é a mais encontrada no CPNPC. Esta vai resultar na superexpressão de proteínas FGFR1 e, por sua vez, vai haver um aumento da sensibilidade aos ligandos, promovendo assim o aumento do crescimento tumoral ao ativar as vias de sinalização envolvidas (157).

#### **2.5.13 Recetor do domínio de discoidina 2**

O DDR2 é um recetor de tirosina quinase, envolvido na ativação de diversas vias de sinalização celular que, resulta na promoção da migração, proliferação e sobrevivência celular, após ter ocorrido a ligação com o colagénio, que é o seu ligando (78, 158).

Mutações somáticas ou a expressão alterada dos recetores, vão desregular as vias de sinalização DDR, podendo levar ao crescimento tumoral e promover a migração e invasão celular (159).

#### **2.5.14 Marcadores imunológicos**

Os marcadores imunológicos tornaram-se importantes para determinar qual a abordagem terapêutica mais correta. Ao estabelecer qual a via dos pontos de controlo imunológico que predomina no tumor em questão, é possível definir qual o inibidor mais indicado (160).

Os pontos de controlo imunológicos são importantes na prevenção da autoimunidade e definem a duração e amplitude das respostas imunológicas nos tecidos, de forma a diminuir os danos provocados no próprio organismo. Os tumores têm a capacidade de alterar esses pontos de verificação imunológicos, provocando uma resistência imunológica, especialmente contra as células T específicas contra antígenos tumorais (160).

A CTLA-4 é um recetor inibitório, homólogo de CD28, expresso de forma constitutiva por células T reguladoras, que são uma população de células T CD4 (157, 161, 162).

Tanto CD28 como CTLA-4 interagem com os mesmos ligandos CD80 (B7.1) e CD86 (B7.2) das células apresentadoras de antígenos. Quando os ligandos se ligam ao recetor CD28, é induzida uma cascata de sinalização nas células T, sendo estimulada a proliferação, crescimento, sobrevivência e diferenciação, a qual ocorre devido à produção de interleucina-2, resultando numa resposta co-estimulatória (161, 163, 164). Ao contrário do que acontece quando os ligandos ligam-se ao recetor CTLA-4 das células T reguladoras, em que ocorre inibição da ativação das células T efectoras, através da inibição da produção de interleucina-2 e da progressão do ciclo celular, atenuando a resposta destas, tendo uma resposta co-inibitória (161, 164).

A expressão de CTLA-4 foi relatada em tecidos tumorais, incluindo no CPNPC, desempenhando um papel importante na carcinogenicidade (165, 166).

O recetor de morte celular programa-1 (PD-1) é um recetor da família B7/CD28 expresso em células T e em outras células imunitárias. Este é responsável por regular negativamente a atividade das células T ao se ligar ao PD-L1 e PD-L2, expresso normalmente em células apresentadoras de antígenos. Através deste mecanismo, ocorre a inibição da proliferação de células T, a produção de interferão- $\gamma$ , fator de necrose tumoral- $\alpha$ , interleucina-2 e, diminui também a sobrevivência das células T (164, 167). O ligando PD-L1 também tem a capacidade de se ligar ao recetor CD80 (B7.1) (168).

As células tumorais têm a capacidade de expressar os ligandos PD-L1 e PD-L2 à superfície, permitindo regular de forma negativa a atividade dos linfócitos T, ao se ligar aos seus recetores PD-1. Resultando assim na diminuição da atividade das células T e na imunidade antitumoral (169).

Este é um mecanismo pelo qual o tumor se consegue escapar ao sistema imunológico, ao suprimir a resposta imunológica (80). Estando este, associado à progressão da doença (81)

Enquanto CTLA-4 atua nas fases iniciais de preparação da ativação das células T, PD-1 atua nas fases mais tardias, durante a resposta das células T (164).

A avaliação da expressão de PD-L1 nos tumores tem vindo a demonstrar ser importante para que seja determinada, de acordo com os resultados, qual as opções terapêuticas mais indicadas (170).

### **2.5.15 Adenocarcinoma Vs Carcinoma de células escamosas**

Por vezes, a diferenciação morfológica de um adenocarcinoma com um carcinoma de células escamosas não é facilmente concluída. No entanto, é importante que haja um diagnóstico diferencial devido aos tratamentos específicos e diferentes que cada um tem. De forma que se faça um diagnóstico adequado, é importante que se analise diversos marcadores imuno-histoquímicos, sendo os marcadores recomendados para o adenocarcinoma o TTF-1 e Napsina A e, para o carcinoma de células escamosas, p40, p63 e CK 5/6 (78, 171).

TTF-1 é uma proteína que é maioritariamente expressa em pneumócitos tipo II e em células *Club*. A Napsina A é expressa de uma forma mais frequente em pneumócitos tipo II. Células estas que são responsáveis por iniciar a carcinogénese do adenocarcinoma (172-174).

No carcinoma de células escamosas a expressão de p40 é equivalente à expressão de p63. Sendo este último, um homólogo de p53, que é um gene supressor de tumor responsável pela proliferação e diferenciação de células epiteliais (95). A disfunção deste vai resultar numa sobrevivência inadequada de células geneticamente danificadas, desempenhando um papel fundamental no cancro do pulmão (175).

As CK5/6 são expressas no epitélio queratinizante e no não queratinizante, sendo por isso, mais frequentemente encontrado em carcinomas de células escamosas (176).

Para além destes marcadores imuno-histoquímicos, CK7 também pode ser usado no diagnóstico diferencial. Uma vez que fornece uma distinção fiável ao combinar CK7 com TTF-1 e, p63 com CK5/6, para o diagnóstico de adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas, respetivamente (176). Por fim, CK20 ou CK7, em combinação com outros marcadores, também são úteis para diferenciar carcinomas primários de metastáticos (176).

### **2.5.16 Células tumorais circulantes, ADN tumoral circulante e exossomos**

As células tumorais circulantes (CTC) são células tumorais que são dissociadas das lesões primárias ou metastáticas para o sangue periférico, onde pode ocorrer a apoptose ou fagocitose destas. No entanto, algumas dessas células tumorais podem escapar a esses processos e sofrer transformação epitelial mesenquimal. Isto permite que as células tumorais tenham uma maior fluidez, maior capacidade de invasão, adesão e penetração da parede vascular, resultando na formação de metástases à distância (18, 177).

A análise das CTC permite fornecer informação morfológica ou genética do tumor, viabiliza melhorar a classificação e estratificação dos pacientes, permite fazer um diagnóstico

precoce, prever risco de metástases, recorrência e progressão da doença, ajuda a identificar o tratamento mais adequado e a monitorizar a resposta desse em tempo real (18).

O ADN tumoral circulante (ctADN) são libertados das células tumorais que sofreram apoptose ou necrose. Este contém as mutações genéticas que estão presentes nas células tumorais. A quantidade deste no sangue é afetada por diversos fatores tais como, a localização e tamanho do tumor, metástases, infiltração vascular, estado e estágio do tumor, que vão fazer com que haja uma variação das proporções de ctADN (18).

A análise do ctADN tem uma elevada especificidade molecular pois, as alterações moleculares presentes no ctADN refletem as alterações que estão presentes no tecido tumoral. Permite monitorizar a evolução da doença, das resistências adquiridas aos tratamentos direcionados e a heterogeneidade do tumor (178).

Os exossomos são vesículas extracelulares, libertadas durante o processo de exocitose. São detetados em vários tipos de células, incluindo células cancerígenas, e em fluidos corporais, como no sangue, urina, derrames pleurais, saliva, líquido cefalorraquidiano e sêmen. As células tumorais libertam mais exossomos dos que as células sãs, sendo por isso um potencial biomarcador (178).

Estes medeiam a comunicação intercelular entre o tumor e o estroma, permitindo identificar a localização das células que originaram esses exossomos. Estes carregam diversas proteínas, lípidos, ADN, ácido ribonucleico (ARN) e outras informações das células (18, 178).

Os exossomos estão envolvidos na angiogênese, transformação epitelial mesenquimal, invasão, metástases, escape imunológico e resistência adquirida dos tumores (18).

### **2.5.17 Alguns biomarcadores no CPPC**

Atualmente, não existem biomarcadores oficiais para as decisões clínicas no CPPC. No entanto já existem dados sobre o uso de marcadores transcricionais ASCL1, NEUROD1 e POU2F3, permanecendo estes em estudo (42, 179).

O ligando DLL3 é uma molécula que é expressa de forma elevada no CPPC e minimamente expressa em tecidos normais. A expressão deste está fortemente ligada aos subtipos de CPPC ASCL1 ou NEUROD1, sendo por esta razão considerado um potencial biomarcador do CPPC (42, 179).

Este ligando é um membro da família de ligandos Notch, importante na sinalização Notch que é responsável por diversos processos celulares de desenvolvimento de células neuroendócrinas pulmonares (180, 181).

DDL-3 é um ligando inibitório da via Notch, regulado pelo ASCL1 que é um fator de transcrição importante no desenvolvimento das células neuroendócrinas pulmonares (180). O ligando DDL-3 é altamente regulado e expresso de forma aberrante no CPPC (180). A sua superexpressão vai promover o crescimento celular e promove a migração e invasão do CPPC (180, 182).

## **2.6 Sinais e sintomas**

A maioria dos pacientes, quando diagnosticados, já apresentam sintomas de estar na presença de um tumor pulmonar. Sendo apenas diagnosticados, quando já estão num estágio avançado da doença, não havendo sintomas iniciais específicos e perceptíveis (16, 17).

Os doentes podem apresentar diversos sinais e sintomas relacionados diretamente ao tumor primário, mas também, relacionados com a disseminação intratorácica ou com as metástases à distância. Também podem apresentar sinais sistêmicos de caquexia e pode haver, de uma forma menos frequente, sintomas de síndromes paraneoplásicas (17, 183).

Em relação aos sintomas provocados pelo tumor primário, a tosse é o mais comum. Esta surge devido ao facto de a maior parte dos cancros do pulmão ocorrerem nas vias aéreas centrais, o que pode resultar numa pneumonia pós-obstrutiva ou no aumento dos gânglios linfáticos. Acompanhado da tosse pode surgir dispneia, em consequência do aumento da frequência da tosse e da expetoração e, também, pela oclusão das vias aéreas provocada pelo crescimento endobrônquico do tumor primário. Também pode surgir hemoptise, que consiste no surgimento de sangue nas secreções, durante vários dias seguidos. Apesar disso, não é um sintoma grave, mas se for persistente ou se existir histórico de DPOC ou de tabagismo, já deve haver alguma preocupação. Os pacientes também podem apresentar desconforto no peito, não sendo esta bem definida. No entanto, a dor pleurítica pode ocorrer devido à disseminação do tumor pela pleura. (183-185).

Os sintomas associados à disseminação intratorácica, podem ocorrer devido à invasão local ou devido à disseminação linfática, sendo os locais mais comuns de disseminação os linfonodos hilares e mediastinais. Estes levam a que haja uma diversa sintomatologia associada com a compressão das estruturas que estão envolvidas, incluindo os nervos, a parede torácica, pleura, vasos sanguíneos e também o esófago (183, 185).

A compressão do nervo laríngeo resulta na paralisia deste, tendo como consequência a paresia das cordas vocais e, por sua vez, leva a que haja rouquidão, diminuição de expetoração,

tosse e um risco aumentado de ocorrer aspiração. Por outro lado, a compressão do nervo frênico também leva na paralisia deste, levando a que ocorra dispneia (183, 185).

A síndrome de Pancoast é causada pela invasão do 8.º nervo cervical e do 1.º e 2.º nervo torácico. Esta causa dor no ombro e no braço, alteração da temperatura cutânea e perda de massa muscular ao longo do nervo. Também pode ocorrer a síndrome de Horner quando ocorre invasão dos nervos simpáticos da medula espinhal cervical, que é caracterizada por enoftalmia, ptose unilateral, miose e anidrose (183-185).

A dor no peito é um sintoma comum, persistente, inespecífico, que pode ser causada pelo envolvimento dos linfonodos hilares e mediastinais. Quando a dor é grave e localizada, normalmente está relacionada com a invasão direta da pleura ou da parede torácica, ou devido a metástases nas costelas (183, 185).

Pode ocorrer obstrução da veia cava superior. Os doentes apresentam inchaço facial e do pescoço, cefaleias, tonturas, sonolência, visão turva, tosse e disfagia. Através da disseminação linfática, pode atingir o coração e o pericárdio. Pode ocorrer derrame pericárdico, que se manifesta como um tamponamento cardíaco e em arritmias (183, 185).

O aumento dos linfonodos hilares e mediastinais podem, dependendo do tamanho do tumor, comprimir e ocluir o esófago, resultando numa disfagia (183, 185).

Os sinais e sintomas relacionados com a disseminação extratorácica são variados e associados de acordo com os órgãos envolvidos. O cancro do pulmão tem a capacidade de se metastizar para qualquer local do organismo, no entanto os principais são os linfonodos, fígado, glândulas suprarrenais, ossos, cérebro, medula espinal e pele. Geralmente essas metástases à distância são acompanhados de sintomas inespecíficos como anorexia, perda de peso e fadiga (183, 185).

Como referido anteriormente, de uma forma mais rara, pode haver manifestação de síndromes paraneoplásicas. Estas são um conjunto de distúrbios clínicos, que não está associadas diretamente com os efeitos físicos dos tumores primários nem com os metastáticos. Podem ocorrer devido à produção de substâncias biologicamente ativas pelo tumor ou em resposta ao tumor, tais como hormonas, anticorpos, complexos imunológicos, prostaglandinas ou citocinas (183).

Alguns exemplos de síndromes paraneoplásicas em pacientes com cancro do pulmão são as síndromes endócrinas, neurológicas, esqueléticas e renais (183, 185). Os sintomas mais frequentemente associados são, a hipercalcemia, síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética e síndrome de Cushing (184).

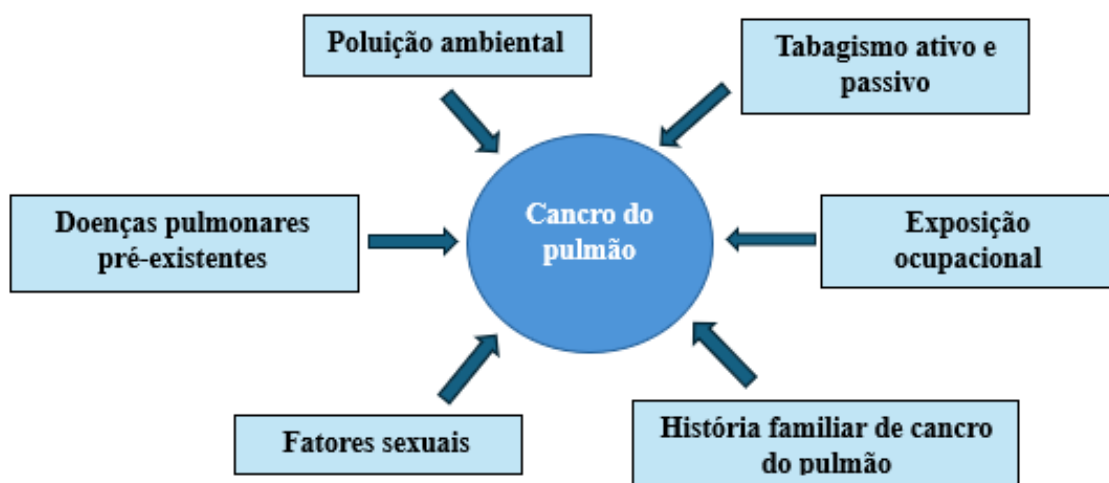
É importante identificar as síndromes paraneoplásicas e intervir precocemente, de forma a diminuir a morbidade e mortalidade associadas (185).

## 2.7 Etiologia e fatores de risco

O cancro do pulmão é uma doença oncológica com diversas etiologias, fatores de risco e variantes genómicas associadas ao início da doença (186).

O surgimento do cancro do pulmão provém de diversos fatores, sendo o tabagismo o principal fator de risco. No entanto, também são reportados uma importante porção de casos, em pessoas que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros durante a sua vida (13). Estando estes casos associados ao tabagismo passivo, exposição ocupacional, poluição ambiental, doenças respiratórias, fatores sexuais e genéticos (12). O cancro do pulmão em indivíduos que nunca fumaram, é considerada a quinta causa de morte relacionada com doenças oncológicas em todo o mundo (187).

Na **Figura 2.13**, são evidenciados os fatores de risco associados ao desenvolvimento do cancro do pulmão.



**Figura 2.13.** Fatores de risco associados ao desenvolvimento do cancro do pulmão. Adaptado de (12, 13, 25).

De acordo com a Agência Internacional da pesquisa sobre o cancro (IARC), os compostos são classificados em quatro grupos distintos de acordo com a probabilidade de serem agentes cancerígenas para o Humano. São divididos em Grupo 1 (cancerígeno para humanos), Grupo 2A (provavelmente cancerígeno para humanos), Grupo 2B (possivelmente cancerígeno para humanos) e grupo 3 (não classificável quanto à sua carcinogenicidade para humanos) (188, 189).

### 2.7.1 Tabagismo

Os produtos carcinogénicos libertados na combustão do tabaco são responsáveis por cerca de 80-90% dos casos de cancro do pulmão, tanto no tabagismo ativo como no passivo (13). O risco relativo de cancro do pulmão é 20 vezes superior em comparação com indivíduos que nunca fumaram durante a vida. A magnitude do risco aumenta consoante a intensidade dos hábitos tabágicos presentes. Sendo o risco proporcional à quantidade de cigarros consumidos por dia e o número de anos de tabagismo (14).

Inicialmente, o cancro do pulmão de células escamosas era o subtipo mais comum em fumadores. No entanto, a utilização de um sistema de filtros nos cigarros, fez com que permitisse a formação de partículas menores e, que estas, conseguissem atingir partes mais distais do pulmão, onde o fluxo de ar diminuiu, permitindo uma sedimentação mais fácil das partículas. Havendo assim uma tendência crescente na incidência de adenocarcinomas pulmonares (8, 190).

Foram identificados diversos componentes do tabaco e no fumo do tabaco, classificados como compostos cancerígenos. Estes foram divididos em subgrupos, sendo esses hidrocarbonetos, aminas, N-nitrosaminas, éteres, aldeídos, compostos halogenados, nitrocompostos, compostos fenólicos e compostos inorgânicos (191).

Os cigarros são uma fonte importante de espécies reativas em oxigénio e nitrogénio. Estes vão danificar as células através de diversos mecanismos tais como, dano ao ADN, peroxidação lipídica, oxidação de aminoácidos e oxidação de cofatores enzimáticos. O stress oxidativo, que é gerado quando há um excesso de espécies reativas que sobrecarregam as defesas antioxidantes, leva ao desenvolvimento do cancro ao danificar o ADN e, este, ser reparado de forma incorreta, resultando na formação de mutações somáticas, que se acumulam com a idade. Para além disso, os radicais livres levam à degradação de supressores tumorais, resultando na divisão celular, diminuição da apoptose e do reparo do ADN. Por outro lado, as espécies reativas em oxigénio também desempenham um papel fundamental na progressão dos tumores, ao ativar as vias proliferativas e inflamatórias, tais como a via MAPK (186, 192).

Alguns componentes do tabaco, com por exemplo os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e a acroleína, vão formar adutos de ADN que, conseqüentemente e mais frequentemente, causam mutações de perda de função do p53, que é um supressor tumoral, ou mutações de ganho de funções de KRAS que, resultam na perda dos mecanismos normais de controlo do crescimento celular, contribuindo para a carcinogénese pulmonar (193, 194).

Por outro lado, alguns constituintes, como a nicotina e as nitrosaminas, têm a capacidade de se ligar diretamente aos recetores nicotínicos de acetilcolina, mais especificamente o  $\alpha$ 7-nAChR. Consequentemente desencadeia a ativação da via de sinalização PI3K, envolvidas no desenvolvimento e avanço do cancro do pulmão, ao promover o aumento da proliferação celular, inibição da apoptose e resistência aos tratamentos ao reduzir a eficácia dos agentes quimioterápicos, pela ativação das vias de sobrevivência (194-196).

Outro efeito importante associado aos componentes do fumo do tabaco, principalmente os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, é a capacidade que este tem de induzir enzimas do citocromo P450 e isoformas das famílias glucuronil transferase, responsáveis pela metabolização de fármacos que estão envolvidos nas terapias sistémicas do cancro do pulmão. Essa indução das enzimas resulta no aumento da metabolização dos fármacos que são substratos, tendo um impacto na eficácia e toxicidade das terapias sistémicas (196).

Da mesma forma que o fumo do tabaco, o fumo proveniente do consumo de canabinóides (como a canábis e marijuana) contém, de igual forma, as mesmas substâncias carcinogénicas que o tabaco (14).

A exposição ao fumo passivo, ou exposição ao fumo ambiental do tabaco, é considerada uma exposição cancerígena indireta que resulta da queima dos produtos encontrados no tabaco. Sendo esta considerada um potencial fator de risco para o surgimento de cancro do pulmão em pessoas que nunca fumaram (12, 14).

Salienta-se ainda que, a exposição ao fumo passivo aumenta o risco de vir a desenvolver cancro do pulmão em 20 a 25% do indivíduos que nunca fumaram (187).

Sugere-se que, indivíduos que foram expostos pela primeira vez ao fumo do tabaco, com idade inferior a 25 anos, têm um maior risco associado de vir a desenvolver cancro do pulmão, em comparação com aqueles, cuja primeira exposição, foi após essa idade. Isto porque, a maior parte do desenvolvimento pulmonar ocorre desde o nascimento até aos 18 anos. Até aos 25 anos, o volume pulmonar continua a aumentar. A exposição a agentes cancerígenas durante os períodos de rápida divisão celular aumentam o risco de desenvolvimento de cancro, estando associado ao aumento do número de adutos de ADN e mutações genéticas (197).

Apesar de terem sido adotadas diversas estratégias para a minimização do tabagismos e prevenção da exposição ambiental, têm surgido novos estilos de vida, como é o caso do crescente consumo atual de cigarros eletrónicos, que aumentou rapidamente desde que foram introduzidos (15, 198).

Estes cigarros eletrónicos têm sido comercializados com o objetivo de vir a substituir o cigarro tradicional e eliminar o consumo dos compostos cancerígenas presentes neste último.

No entanto, vários estudos indicam que no vapor do cigarro eletrónico, estão presentes diversos compostos nocivos para a saúde tais como, compostos carbonílicos como formaldeído e N-nitrosaminas, derivados da nicotina, e metais como chumbo, cádmio e níquel, presentes em menor quantidade que no fumo dos cigarros convencionais. Ainda assim, foi demonstrado que o aerossol dos cigarros eletrónicos pode causar danos ao ADN. Foi observado um aumento das espécies reativas em oxigénio, diminuição da capacidade antioxidante e da expressão de proteínas responsáveis pelo reparo dos danos ao ADN, aumentando assim o risco de desenvolvimento de cancro (199).

A exposição prolongada ao fumo ambiental, proveniente de cigarros eletrónicos, também demonstrou um aumento do risco de desenvolvimento de cancro do pulmão (200).

### **2.7.2 Exposição ocupacional**

A exposição ocupacional a carcinógenos é responsável por cerca de 5 a 10% dos cancros do pulmão, sendo a exposição ao amianto a exposição ocupacional mais importante atualmente, estando associado a um risco cinco vezes maior de cancro do pulmão (13, 14).

O amianto foi classificado, pela IARC, como um carcinógeno pulmonar do grupo 1 (15, 200). As fibras de amianto são fibras minerais de silicato que são utilizadas para diversas aplicações, por todo o mundo (14, 15).

A carcinogenicidade do amianto vai depender do comprimento da fibra, sendo as fibras com comprimento intermédio e longo ( $> 5 \mu\text{m}$ ) mais carcinogénicas em comparação com as fibras curtas (200). O risco para desenvolvimento do cancro do pulmão, relacionado com a exposição ao amianto, depende de vários fatores, como a função pulmonar, o tipo e concentração das fibras, a duração da exposição, sustentabilidade genética e a imunidade de cada indivíduo (15).

Os mecanismos pelo qual o amianto está envolvido na etiologia do cancro do pulmão incluem o stress oxidativo, inflamação crónica, alterações genéticas e epigenéticas, toxicidade celular e fibrose (14).

O amianto vai danificar o ADN e induzir a apoptose das células através da alteração da função mitocondrial, geração de espécies reativas em oxigénio e nitrogénio, e ativação dos recetores de morte celular (15).

As espécies reativas em oxigénio provêm da resposta do sistema imunológico, da reatividade da superfície da fibra e da disfunção mitocondrial. Por outro lado, o amianto também desencadeia a produção de espécies reativas por macrófagos alveolares e neutrófilos

durante a fagocitose. A persistência das fibras no pulmão, pode resultar na produção prolongada de radicais e inflamação crónica nos locais de deposição da fibra (15, 201).

A inflamação crónica é um fator de risco para o desenvolvimento de cancro visto que, promove danos ao ADN, replicação contínua, evasão e apoptose, angiogênese e metástases. Para além disso, também ativa as vias de sinalização, incluindo a via MAPK (202).

As espécies reativas geradas, vão causar danos no ADN e induzem a ativação de proto-oncogenes, proliferação celular e suscetibilidade a mutações, resultando na transformação celular (15, 202).

Foi demonstrado que existe um efeito sinérgico entre a exposição às fibras de amianto e ao fumo do tabaco. Verificou-se que o amianto retém as partículas do tabaco, aumentando assim o risco de desenvolver cancro do pulmão, consoante a quantidade de tabaco consumido (15).

Outro determinante ocupacional envolvido no desenvolvimento do cancro do pulmão é a exposição a metais pesados. O crescimento da industrialização a nível global e a má gestão dos resíduos, resultou num maior lançamento dos metais pesados para o ambiente e, por sua vez, levou a que se acumulassem nas áreas urbanas (15, 203).

Os metais pesados que têm sido associados ao aumento do risco de cancro do pulmão são o arsénio, cádmio, cromo e níquel (15, 200). Alguns desses metais pesados foram também detetados nos cigarros eletrónicos, desempenhando um papel fundamental na etiologia e progressão do cancro do pulmão. Estes contribuem para os efeitos carcinogénicos desses cigarros pois são capazes de aumentar a produção de espécies reativas em oxigénio e provocar stress oxidativo, levando a que ocorram danos no ADN (204).

A exposição a pesticidas é outro fator de risco ocupacional que demonstrou ser relevante no desenvolvimento do cancro do pulmão (15, 205).

Foi proposto o possível desenvolvimento de cancro do pulmão, induzido pela utilização de pesticidas organofosfatos. Estes têm a capacidade de provocar stress oxidativo, gerar espécies reativas em oxigénio e reduzir enzimas antioxidantes, resultando em danos no ADN, alteração dos mecanismos de reparo do ADN e na estimulação da apoptose celular (15).

A exposição à radiação ionizante é outro fator de risco responsável pelo desenvolvimento do cancro do pulmão. Sendo os principais tipos de radiação os raios x, raios  $\gamma$  e partículas  $\alpha$ , que estão associados ao desenvolvimento de cancro do pulmão (15).

A exposição aos raios x e aos raios  $\gamma$  ocorre principalmente durante procedimentos médicos, como meios de diagnóstico ou radioterapia. Estes métodos têm sido associados a

diferentes tipos de cancro, sendo classificados, segundo a IARC, como cancerígenas para os humanos, pertencendo assim, ao grupo 1 (15).

O radônio é um gás incolor, inodoro e radioativo. Este emite radiação  $\alpha$ , como resultado do decaimento do radônio, e liberta energia que interage com o ADN do epitélio respiratório, gerando stress oxidativo, que resulta em danos que alteram o ciclo celular, provocam desregulação de citocinas, apoptose e aumento da carcinogénese (15, 206, 207).

A exposição ao radônio ocorre frequentemente em mineiros de urânio, sendo estabelecido que, altas exposições ao radônio, neste grupo, aumentam o risco de mortalidade por cancro do pulmão (200, 206). Além disso, a exposição ambiental à população geral também pode ocorrer, estando também associado ao aumento do risco de cancro do pulmão (13).

Depois do tabagismo, a exposição ao radônio é considerada o segundo principal fator de risco para o desenvolvimento de cancro do pulmão (15), sendo o principal em não fumadores (13).

Em indivíduos que são fumadores, o risco de desenvolver cancro do pulmão aumenta aproximadamente 25 vezes, em comparação com os indivíduos que nunca fumaram, quando são expostos ao radônio, produzindo um risco sinérgico, associado a estes dois fatores de risco (13, 208).

### **2.7.3 Poluição ambiental do ar**

A poluição ambiental do ar é outro fator de risco para o surgimento de cancro do pulmão. Uma vez que os pulmões estão em contacto com a atmosfera externa, este está constantemente sujeito aos poluentes atmosféricos, desencadeando uma resposta inflamatória crónica e stress oxidativo. Resultando assim num aumento do risco de vir a desenvolver cancro do pulmão (15).

A exposição prolongada à poluição do ar, leva a um aumento da mortalidade e do risco de desenvolvimento de cancro do pulmão (15, 209).

Um dos componentes da poluição do ar que demonstrou aumentar o risco de cancro do pulmão, é o material particulado (PM). Este refere-se a partículas que são transportadas pelo ar, que consistem numa mistura complexa de partículas líquidas e sólidas com diversa composição e tamanhos (15). O PM foi considerado, pela IARC, cancerígenas para o humano, pertencendo estas ao grupo 1 (15, 210).

Estas partículas podem conter ácidos, produtos químicos orgânicos, metais e partículas de solos ou poeira (210).

O PM pode ter diversos diâmetros, podendo ter um diâmetro grosso (PM10), fino (PM2.5) e ultrafino (PM1) (15, 210). A dimensão destas PM vai definir qual o local de deposição no pulmão. As PM10 acumulam-se nas vias aéreas superiores, enquanto as PM2.5 e PM1 podem-se acumular no parênquima pulmonar (210).

Ao serem depositados numa região específica do pulmão, esses poluentes podem ser absorvidos pela mucosa, onde vão provocar danos locais ou sistémicos. Estes PM vão gerar espécies reativas em oxigénio que, vão resultar numa lesão local e, por sua vez, desencadear uma resposta inflamatória. Por outro lado, o stress oxidativo que foi gerado, está associado a várias lesões no ADN e à formação de adutos, provocando mutagénese e, podendo assim, causar cancro (210).

As partículas na poluição do ar também podem promover a proliferação de células pulmonares ATII, que apresentem mutações pré-existentes, geralmente EGFR ou KRAS, devido a erros espontâneos na replicação do ADN ou devido à exposição de algum agente mutagénico. As partículas levam a que ocorra reações inflamatórias mediadas por macrófagos, que libertam IL-1 $\beta$ , que podem ativar as células ATII mutadas, promovendo o desenvolvimento do cancro do pulmão. Os tumores adquirem mais mutações devido à proliferação e à instabilidade genómica existente (211).

Os veículos motorizados contribuem de forma significativa para a poluição atmosférica pois, os gases libertados nestes também contêm substâncias cancerígenas para o humano (200).

A queima do carvão produz emissões de PM e de gases que contêm substâncias cancerígenas, tais como benzeno, monóxido de carbono, formaldeído e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (200).

#### **2.7.4 Doenças respiratórias**

As doenças respiratórias pré-existentes também foram associadas ao risco de desenvolver cancro do pulmão (12).

O histórico de doenças inflamatórias pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e a asma, são fatores de risco importantes no cancro do pulmão (13, 14).

A DPOC é uma doença inflamatória crónica irreversível, caracterizada pelo declínio da função pulmonar, onde ocorre estreitamento das vias aéreas e destruição da parede alveolar, e por uma resposta inflamatória crónica, como resultado da exposição ao fumo do tabaco, uma vez que, este, é o principal fator de risco para a DPOC (14, 212).

Os danos aos pulmões são causados pelo stress oxidativo endógeno ou exógeno, libertação de citocinas inflamatórias, atividade de proteases e expressão de autoanticorpos (192).

Tanto a DPOC como o cancro do pulmão, apresentam uma etiologia semelhante. A espécies reativas em oxigénio e nitrogénio que são geradas, vão provocar stress oxidativo, que é responsável pelo dano no ADN e, por sua vez, pela formação de mutações e cancro. Estes radicais livres advém da exposição ao fumo do tabaco, mas também, podem resultar da inflamação crónica existente, persistindo em níveis elevados na DPOC. Por outro lado, estes radicais livres são capazes de estimular a produção de mediadores inflamatórios, sendo também responsáveis pela inflamação na DPOC (192).

A inflamação crónica desempenha um papel importante na progressão do tumor, ao aumentar o potencial metastático (186).

Salienta-se ainda que, uma exposição prolongada ao fumo do tabaco, resulta na disfunção mitocondrial. Estas são responsáveis por proteger as células de danos oxidativos. Esta disfunção vai contribuir para a patologia da DPOC ao induzir a apoptose, dano tecidual e inflamação das vias aéreas devido ao aumento dos níveis de espécies reativas em oxigénio (212).

Alguns mecanismos epigenéticos demonstram que existe uma ligação entre a DPOC e o desenvolvimento de cancro do pulmão. A metilação do ADN, foi identificada tanto na DPOC como no cancro do pulmão. O tabagismo é uma das causas que induz a metilação do ADN. Esta afeta genes que estão envolvidos na regulação do ciclo celular, regeneração das vias aéreas, cicatrização de feridas e alteração da expressão de genes supressores de tumor ou genes imunológicos, promovendo assim a carcinogénese (186).

Os miARN são importantes nos processos biológicos. A indução ou supressão destes pode influenciar a especificação do destino celular, proliferação celular, reparação do ADN, metilação de ADN, apoptose e estimulação pró-inflamatória ou anti-inflamatória (192).

A expressão desregulada desses miARN, em pacientes com DPOC, contribui para que ocorra diversos mecanismos que levam ao desenvolvimento de cancro do pulmão, tais como a inflamação das vias áreas, angiogênese, resposta imune, autofagia, stresse oxidativo e senescência celular (186).

O microbioma pulmonar também é um fator importante na DPOC e no desenvolvimento do cancro do pulmão. As vias respiratórias comportam um microbioma distinto. Foi demonstrado que a disbiose pulmonar, presente na DPOC, faz com que ocorra inflamação,

geração de espécies reativas em oxigénio e sinalização de células epiteliais que ativam oncogenes, levando ao início do cancro do pulmão (186, 213).

A asma é uma doença caracterizada por uma inflamação crónica nos pulmões, com hiperatividade das vias aéreas, excesso de muco e obstrução respiratória. Tal como na DPOC, a asma é uma doença que se suspeita ser um fator de risco no desenvolvimento de cancro do pulmão, devido à inflamação crónica presente (14).

A história de doenças respiratórias infecciosas é outro fator de risco que está comumente associado ao desenvolvimento de cancro do pulmão. Diversas doenças pulmonares provocadas por bactérias como *Streptococcus pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* podem aumentar o risco de cancro do pulmão por meio de indução de uma inflamação crónica, resultando na formação de espécies reativas em oxigénio, tendo como consequência, danos no ADN, formação de mutações somáticas, inibição da apoptose e aumento da angiogênese. A bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também pode induzir inflamação crónica e fibrose pulmonar, resultando numa maior número de alterações genéticas e de mutações, importantes no aumento do risco de desenvolver cancro do pulmão (14).

Alguns vírus foram associados ao desenvolvimento de cancro dos quais, o vírus do papiloma humano, foi considerado um fator de risco para o desenvolvimento do cancro do pulmão (12, 13).

Este é um vírus de ADN de cadeia dupla, não envelopado, que integra o seu genoma no genoma do hospedeiro, permitindo a expressão E6 e E7, que são duas oncoproteínas, responsáveis por inativar supressores tumorais e outras proteínas alvos. Ocorre alteração do ciclo celular, de forma a favorecer os processos de amplificação e transcrição do genoma viral. Como resultado, há um aumento da proliferação das células pulmonares, angiogênese e da sobrevivência celular (214).

### **2.7.5 Fatores sexuais**

A incidência do cancro do pulmão tem vindo a aumentar nas mulheres e a diminuir nos homens (32). Este fato, pode ser devido às hormonas sexuais femininas, tais como o estrogénio, que podem estar associadas ao aumento do risco de cancro do pulmão (14).

Os recetores de estrogénio são normalmente expressos no CPNPC (215, 216). O estrogénio liga-se aos seus recetores, promovendo a proliferação das células do CPNPC. São ativadas as vias de sinalização, por exemplo a via PI3K, que promovem a proliferação celular e estimulam o crescimento tumoral (32, 216).

Por outro lado, foi relatado que o estrogénio regula a expressão do gene CYP1A1, sendo este, superexpresso na mulher. Por esta razão, as mulheres são mais suscetíveis ao fumo do tabaco visto que, as CYP1A1 bioativam os compostos carcinogénicos presentes no fumo do tabaco, tal como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (32, 215-217).

Para além disso, as mulheres também têm uma menor taxa de reparação do ADN e apresentam um aumento da expressão do recetor do peptídeo libertador de gastrina nas vias aéreas, associado à resposta à exposição do fumo do tabaco, que resulta na proliferação celular. Foi demonstrado também que, a expressão deste recetor é regulada pelo estrogénio (215-217).

As mutações do gene supressor tumoral p53 ocorrem mais frequentemente em mulheres, em comparação com os homens, devido aos danos no ADN provocados pelos compostos do tabaco (216, 217).

Devido a estes acontecimentos, conclui-se que as mulheres são mais suscetíveis aos compostos carcinogénicos presentes no fumo do tabaco em comparação com os homens (216).

### **2.7.6 História familiar de cancro do pulmão**

O cancro do pulmão em indivíduos que nunca fumaram, pode apresentar uma predisposição genética pois, há um aumento do risco de desenvolver cancro do pulmão para aqueles que apresentam uma história familiar de cancro do pulmão (12).

As variantes patogénicas estão presentes nas linhas germinativas dos indivíduos. Estas são herdadas pelos pais e são transmitidas de forma autossómica dominante (218).

A síndrome de Li-Fraumeni, é uma síndrome rara, associada a variantes patogénicas nas linhas germinativas. Esta é causada por mutações no gene supressor de tumor TP53 que vai resultar num aumento do risco de desenvolvimento de cancro. A maioria dos cancros do pulmão associados a esta síndrome, apresentam mutações ativadores de EGFR (218, 219).

Mutações nas linhas germinativas no domínio da quinase do EGFR, especialmente a variante T790M, também estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de cancro do pulmão. Esta surge nas linhas germinativas, sem ter havido um tratamento prévio com inibidores da tirosina quinase (218, 219).

## **2.8 Prevenção**

A prevenção é a proteção da saúde através de medidas pessoais e a nível comunitário. Isso é conseguido através da identificação das causas que provocam o cancro, avaliação e

implementação de determinadas intervenções de forma a prevenir o surgimento de cancro. A prevenção tem como função diminuir a incidência e mortalidade associadas ao cancro (220).

A prevenção do cancro envolve três processos. Os quais são, o processo primário, que abrange a prevenção direta ou a redução da exposição aos fatores de risco, ambientais e ocupacionais, conhecidos, que contribuem para o desenvolvimento de cancro do pulmão, tais como o fumo do tabaco. Sendo a modificação dos estilos de vida, como a cessação tabágica uma prevenção primária (200, 220).

Se for oferecido o conhecimento necessário à população sobre os fatores de risco associados ao desenvolvimento de cancro do pulmão, é possível prevenir que este surja. Para isso, é necessário medidas políticas e diretrizes específicas, tomadas pelos governos, de forma a diminuir fatores de risco ambientais e ocupacionais que contribuem para o desenvolvimento de cancro do pulmão, diminuindo assim, a incidência e mortalidade que está associada a este (200).

O prevenção secundário baseia-se na deteção precoce, tratamento ou remoção de lesões pré-cancerígenas, de forma a interromper, inibir ou reverter a carcinogénese. Por último, a prevenção terciária é realizada após o diagnóstico de cancro de forma a melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência (220).

## **2.9 Rastreio**

O cancro do pulmão tem uma elevada taxa de mortalidade devido ao facto de o seu diagnóstico ser feito tardiamente. A maioria dos casos é detetado apenas quando já está em estágios avançados, apresentando sintomas quando já há metástases (18, 19).

Por este motivo, é necessário haver um diagnóstico precoce, com triagem da população de risco, tais como os ex-fumadores, fumadores ativos e passivos, que permite uma deteção precoce, num estágio tratável e curável. Um diagnóstico preciso é importante para determinar qual o tratamento mais adequado, de acordo com a situação em que o paciente se encontra. Sendo, por esta razão, o diagnóstico e o tratamento precoce, uma medida eficaz na redução da mortalidade dos pacientes com cancro do pulmão (18, 19).

### **2.9.1. Estudo de imagem**

Diferentes géneros de modalidades de imagem, tais como a tomografia computadorizada do tórax, tomografia por emissão de positrões e ressonância magnética cerebral, podem ser utilizados como forma de diagnóstico e de estadiamento do cancro do

pulmão. É importante haver uma combinação de vários estudos de imagem para que seja realizado um diagnóstico mais preciso (184),

A tomografia computadorizada é o meio de diagnóstico, não invasivo, utilizado com maior frequência na avaliação e estadiamento do cancro do pulmão. Esta define o tamanho, localização e características das lesões pulmonares e, avalia também linfadenopatias mediastinais e hilares, derrame pleural, metástases no fígado, glândulas suprarrenais, osso e noutras partes da cavidade torácica (184).

Esta pode ser feita com ou sem exames complementares, como a citologia do escarro, que ajuda a detetar tumores centrais dos brônquios maiores, como por exemplo carcinomas de células escamosas. Por outro lado, não consegue detetar adenocarcinomas com dimensões inferiores ou iguais a dois centímetros, que têm origem nos brônquios, bronquíolos e alvéolos. Não sendo considerado uma técnica precisa (19).

No entanto, a tomografia computadorizada apresenta algumas desvantagens, incluindo a exposição à radiação que, se os pacientes forem submetidos a várias tomografias, pode aumentar o risco de desenvolver cancro e, o facto de ter uma alta taxa de falsos positivos, pois pode identificar outras anormalidade que não sejam tumores (18, 19).

A tomografia por emissão de positrões é um teste radiológico que deteta <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglicose, um análogo da glicose radiomarcado, que é captado pelas células cancerígenas, uma vez que são metabolicamente ativas e aumentam o metabolismo e captação da glicose, que pode variar entre diferentes tipos histológicos. Normalmente é feita uma combinação entre a tomografia computadorizada e a tomografia por emissão de positrões, que é útil para o estadiamento, determinar qual o tratamento mais adequado e na deteção de doença extratorácica, tendo uma precisão maior do que a tomografia computadorizada convencional. Também é importante para orientar qual o procedimento para obter um diagnóstico de tecido mais adequado pois, este pode ser obtido de diferentes maneiras de acordo com a localização do tumor (184, 221).

Todavia, pode ocorrer falsos negativos quando se está na presença de lesões pulmonares com dimensões inferiores a 1 centímetro ou em tumores que têm uma baixa atividade metabólica. Por outro lado, também pode ocorrer falsos positivos em condições inflamatórias (184).

A ressonância magnética cerebral é recomendada para detetar possíveis metástases cerebrais, visto que o cancro do pulmão, especialmente o CPPC, é responsável pelo desenvolvimento de metástases cerebrais. A ressonância magnética fornece imagens multidirecionais e de alta resolução dos tecidos moles, sendo por isso útil na identificação de

metástases cerebrais. A detecção rápida dessas metástases é importante para determinar, de forma precoce, qual o tratamento e os agentes terapêuticos mais adequados nessa situação, de forma a melhorar a qualidade de vida dos pacientes (184, 222).

### **2.9.2. Biópsia**

A biópsia de tecido pulmonar é fundamental para o diagnóstico do cancro do pulmão, através da confirmação da presença de células cancerígenas, para determinar a histologia e o estadiamento do tumor (18, 19, 184).

Existem diversos procedimentos de biópsia sólida sendo, alguns exemplos desses a broncoscopia por fibra ótica, aspiração transbrônquica por agulha guiada por ultrassom endobrônquico, ultrassonografia endobrônquica com guia, biópsia por aspiração por agulha guiada por tomografia computadorizada e broncoscopia de navegação. A seleção do procedimento a utilizar deve ter em consideração que é um método invasivo, que depende da localização e características da lesão, condições do paciente e a experiência do profissional que realiza o exame (184), tendo certas limitações e riscos (18).

Ao contrário da biópsia de tecido, a biópsia líquida é um procedimento não invasivo, e de fácil obtenção de amostras de tecido de pacientes. Este método permite a detecção precoce, monitorizar focos primários e metastáticos, avaliar e monitorizar os tratamentos e resistências (18, 19).

Na biópsia líquida são testadas amostras de sangue ou secreções corporais como, por exemplo, o escarro, saliva, urina, fezes, derrames pleurais, entre outros. Sendo o sangue, a biópsia líquida mais frequentemente testada (18, 178).

Ao permitir identificar as células tumorais ou o ADN tumoral que é libertado no sangue pelo crescimento e/ou apoptose das células cancerígenas, permite esclarecer ainda mais as características do cancro. Sendo estão considerado uma tecnologia muito sensível, com capacidade de diagnosticar e revelar características dos tumores tais como, o tipo de tumor e se estão presentes grandes mutações genéticas e, com isto, monitorizar a mudança genética ao longo do tratamento (18).

Na biópsia líquida normalmente são detetados CTC, ctADN e exossomos, entre outros, sendo estes três os principais biomarcadores detetados (18, 178).

Uma das limitações na biópsia líquida é o facto de haver dificuldade na detecção de mutações de baixa frequência (19, 184).

### 2.9.3. Testes laboratoriais

Diversas análises genómicas são usadas para identificar determinadas mutações genéticas presentes nos tumores. Sendo essas mutações, usadas como biomarcadores alvos para o tratamento do cancro do pulmão. Alguns dos métodos utilizados são o PCR, PCR em tempo real, sequenciamento de nova geração (NGS), imuno-histoquímica e hibridização *in vitro* fluorescente (184).

## 2.10. Diagnóstico

A maior parte dos pacientes com cancro do pulmão são diagnosticados quando já estão num estágio avançado da doença. Essa razão deve-se ao facto de não apresentarem sintomas específicos e perceptíveis nos estágios iniciais. Estando o prognóstico do cancro do pulmão associado ao estágio da doença que o paciente apresenta. Por este motivo, um diagnóstico precoce é importante para melhorar esse prognóstico, sendo por isso, necessário seleccionar os métodos de diagnóstico e de triagem mais eficazes (16).

### 2.10.1. Estadiamento

A extensão anatómica das doenças oncológicas é descrita pelo sistema de estadiamento TNM. Este é um sistema consistente e reprodutível, composto por três componentes: características/extensão do tumor primário (T), envolvimento do(s) linfonodo(s) regional(ais) (N) e metástases à distância (M). Esta classificação é essencial para prever o prognóstico, seleccionar e otimizar o tratamento e avaliar a resposta ao tratamento (223).

No **Quadro 2.1.** é salientado o estadiamento do cancro do pulmão de acordo com a 8.<sup>a</sup> edição TNM e, no **Quadro 2.2.** é descrito o estadiamento do cancro do pulmão de forma agrupada.

**Quadro 2.1.** 8.<sup>a</sup> edição do estadiamento TNM do cancro do pulmão. Adaptado de (223-225).

<b>T (Tumor primário)</b>	
<b>TX</b>	Tumor comprovado histopatologicamente pela presença de células malignas na expetoração ou na lavagem bronquial, mas não pode ser avaliado ou visualizado radiologicamente ou por broncoscopia
<b>T0</b>	Nenhuma evidência de tumor primário
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma <i>in situ</i> (padrão lepidico puro e dimensões ≤ 3 cm)</li> <li>• Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i></li> </ul>
<b>T1</b>	Tumor com tamanho ≤ 3 cm, confinado ao pulmão ou pleura visceral.
<b>T1mi</b>	Adenocarcinoma minimamente invasivo (padrão lepidico puro, com dimensões ≤ 3 cm e invasão ≤ 5 mm)
<b>T1a</b>	Tumor com dimensões ≤ 1 cm
<b>T1b</b>	Tumor com dimensões > 1 cm e ≤ 2 cm
<b>T1c</b>	Tumor com dimensões > 2 cm e ≤ 3 cm
<b>T2</b>	Tumor com dimensões > 3 cm e ≤ 5 cm ou tumor que apresente qualquer uma das características seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasão dos brônquios principais independentemente da distância até à carina, mas sem envolvimento desta;</li> <li>• Presença de atelectasias ou pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar, envolvendo parte ou todo o pulmão;</li> <li>• Invasão da pleura visceral.</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumor com dimensões > 3 cm e ≤ 4 cm
<b>T2b</b>	Tumor com dimensões > 4 cm e ≤ 5 cm
<b>T3</b>	Tumor que apresente qualquer uma das características seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimensões &gt; 5 cm e ≤ 7 cm;</li> <li>• Invade diretamente qualquer uma das seguintes estruturas: pleura parietal, parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal;</li> <li>• Nódulos tumorais separados no mesmo lobo do tumor primário.</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumor que apresente qualquer uma das características seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimensões &gt; 7 cm;</li> <li>• Invasão da carina ou traqueia, diafragma; mediastino; coração; grandes vasos sanguíneos; nervo laríngeo recorrente; esófago ou coluna vertebral;</li> <li>• Nódulos tumorais separados, localizados num lobo diferente, mas no mesmo lado do pulmão que se encontra o tumor primário</li> </ul>
<b>N (Linfonodos regionais)</b>	
<b>NX</b>	Os linfonodos não podem ser avaliados
<b>N0</b>	Sem envolvimento dos linfonodos regionais
<b>N1</b>	Envolvimento dos linfonodos peribronquiais e/ou hilares, ipsilaterais (incluindo envolvimento direto dos nodos intrapulmonares)
<b>N2</b>	Envolvimento dos linfonodos da região mediastinal e/ou subcarinal ipsilateral
<b>N3</b>	Envolvimento de qualquer dos seguintes linfonodos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinais, contralateral;</li> <li>• Hilares, contralateral;</li> <li>• Escalenos ipsilateral ou contralateral;</li> <li>• Supraclaviculares</li> </ul>
<b>M (metástases distantes)</b>	
<b>M0</b>	Sem metástases distantes
<b>M1</b>	Presença de metástases distantes
<b>M1a</b>	Nódulos tumorais separados no lobo contralateral ao tumor primário/ tumor com nódulos pleurais ou pericárdicos/ derrame maligno pleural ou pericárdico
<b>M1b</b>	Única metástase extratorácica num único órgão
<b>M1c</b>	Múltiplas metástases extratorácicas num único ou em múltiplos órgãos

**Quadro 2.2.** 8.<sup>a</sup> edição do estadiamento TNM do cancro do pulmão agrupado. Adaptado de (223).

<b>Estágio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Carcinoma oculto</b>	TX	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA1</b>	T1a T1mi	N0 N0	M0 M0
<b>IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>IIB</b>	T1-2 T3	N1 N0	M0 M0
<b>IIIA</b>	T1-2 T3 T4	N2 N1 N0-1	M0 M0 M0
<b>IIIB</b>	T1-2 T3-4	N3 N2	M0 M0
<b>IIIC</b>	T3-4	N3	M0
<b>IVA</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1a-1b
<b>IVB</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1c

### 3. Farmacoterapia

#### 3.1. CPNPC, estágios iniciais

De acordo com o que está relatado nas normas orientadoras da ESMO de 2023, o primeiro procedimento a ser recomendado em pacientes com CPNPC nos estágios IB-IIIa é a cirurgia. Após uma ressecção completa R0, é recomendado a todos os pacientes que apresentem envolvimento dos nódulos, ou seja, que estejam nos estágios IIB-III, e em pacientes que apresentem um tumor com tamanho superior a 4 centímetros, ou seja, estágio IIA (T2bN0), que realizem quimioterapia adjuvante com uma combinação de dois fármacos. Preferencialmente é administrado cisplatina em concomitância com vinorelbina, gemcitabina, docetaxel ou pemetrexedo, sendo este último apenas uma opção em casos de carcinomas não escamosos, como o adenocarcinoma. Se a cisplatina não for viável, usa-se carboplatina. Sendo uma das possíveis opções no estágio IIA a associação de carboplatina com paclitaxel (77, 226)

Se os tumores que foram totalmente ressecados apresentarem mutações EGFR com deleções no exão 19 ou substituição L858R no exão 21, é indicado o uso de osimertinib como tratamento adjuvante (226).

Se for apenas realizada uma ressecção R1, ou seja, uma ressecção incompleta, apresentando tumor residual microscópico, é considerado o uso de radioterapia pós-operatória, seguida de quimioterapia adjuvante (226).

No CPNPC localmente avançado (estágio III) irressecável, os pacientes realizam quimiorradioterapia. Se não existir progressão da doença após dois ou mais ciclos de quimioterapia à base de platina, é recomendada a administração de terapia de consolidação com durvalumab, com a intenção de tratar pacientes que apresentam tumores que expressão PD-L1. Sendo apenas usado quando PD-L1  $\geq 1\%$  (77, 226).

#### 3.2. CPNPC, estágio avançado

As estratégias de tratamento para pacientes diagnosticados recentemente com CPNPC metastático, enquadrado no estágio IV, sem mutações oncogénicas, tem de ter em consideração múltiplos fatores tais como, o tipo histológico (escamoso ou não-escamoso), o genótipo do tumor, a expressão de PD-L1, *performance status* (PS), comorbilidades e preferências dos pacientes (227).

O PS quantifica os sintomas e a capacidade funcional dos pacientes com cancro. Este é pontuado de acordo com o estado em que os pacientes se encontram. Sendo então dividido em PS 0, em que há uma atividade normal e é assintomático. PS 1, em que já há sintomas, mas está praticamente ambulatorial e apresenta algumas restrições nas atividades físicas. PS 2, onde passa menos de 50% do dia na cama, sendo capaz de realizar os cuidados pessoais, mas não atividades de trabalho. PS 3, passa mais de 50% do dia na cama, é capaz de autocuidado limitado. PS 4 em que já significa que está completamente acamado, incapacitado, sem conseguir realizar qualquer autocuidado (228, 229).

Em todos os estágios IV de CPNPC, escamoso e não-escamoso, é recomendado a realização do teste imuno-histoquímico PD-L1 para que seja feita uma correta triagem (227).

Em pacientes com CPNPC não escamoso, é recomendado realizar-se um teste molecular aos genes EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, KRAS, NTRK e HER2, uma vez que estes oncogenes surgem de uma forma mais frequente no adenocarcinoma pulmonar. Ao contrário do CPNPC escamoso, em que neste é apenas recomendado efetuar-se um teste molecular para aqueles que têm idade inferior a 50 anos, não fumadores (< 100 cigarros em toda a vida) ou ex-fumadores leves (< 15 pacotes/ano) ou ex-fumadores de longo termo (deixou de fumar há mais de 15 anos). Se o teste der positivo para qualquer biomarcador é realizada terapia direcionada. No entanto se o teste der negativo é seguido as orientações de tratamento de acordo com o PS e expressão de PD-L1 (22).

Para além dos aspetos falados anteriormente, é importante referir que, se existir no máximo cinco metástases, é considerado uma doença oligometastática, em que é recomendado terapia local radical e terapia sistémica. No entanto, não é claro qual a melhor terapia sistémica, qual a duração da terapia ou se deve ou não ser combinada com a radioterapia. Por essa razão, estes doentes devem ser avaliados previamente por uma equipa multidisciplinar (227).

No **Quadro 3.1.** apresenta-se o algoritmo de tratamento do CPNPC escamoso. Salienta-se que quando há progressão da doença e PS está compreendido entre 3 e 4, implementa-se tratamento de suporte (227).

Estes cuidados de suporte são cuidados centrados na pessoa, tendo em conta as preferências pessoais. Visam prevenir e gerir os efeitos indesejáveis provocados pela doença oncológica e pelo tratamento associado. Os sintomas físicos e psicológicos são controlados desde o diagnóstico ao tratamento e após este. Tendo como fim melhorar a qualidade de vida e que se obtenha o máximo de benefício dos tratamentos. Engloba também a sobrevivência ao cancro e os cuidados paliativos e cuidados de fim da vida (230).

**Quadro 3.1.** Algoritmo de tratamento para o CPNPC escamoso. Adaptado de (227).

<b>CPNPC escamoso</b>		
<b>Condição</b>	<b>PS 0-1</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>Independente da expressão de PD-L1</b>	Pembrolizumab + Carboplatina + nab-Paclitaxel (4 ciclos) → seguido de Pembrolizumab	Docetaxel
	Nivolumab + Ipilimumab + 2 ciclos Duplete platina → seguido de Nivolumab + Ipilimumab	Ramucirumab + Docetaxel
	Cemiplimab + 4 ciclos de Duplete platina → Cemiplimab	Afatinib
	Durvalumab + Tremelimumab + 4 ciclos Duplete platina → Durvalumab + Tremelimumab	
	Nivolumab + Ipilimumab (apenas para PD-L1 ≥ 1%)	
<b>Condição</b>	<b>PS 0-2</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PD-L1 ≥ 50%</b>	Pembrolizumab	Quimioterapia (platina + Gemcitabina ou Vinorelbina ou Taxanos)
	Cemiplimab	Se 4 ciclos de Gemcitabina + Cisplatina: Manutenção contínua com Gemcitabina
	Atezolizumab (ou quando PD-L1 ≥ 10% nas células imunes infiltrantes de tumor)	
<b>Condição</b>	<b>PS 2</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PD-L1 &lt; 50%</b>	Duplete platina (Carboplatina de preferência)	Nivolumab
	Único agente: Gemcitabina ou Vinorelbina ou Docetaxel	Atezolizumab
		Pembrolizumab
		Docetaxel
		Ramucirumab + Docetaxel
	Afatinib	
<b>Condição</b>	<b>PS 3-4</b>	
<b>Sem considerar expressão de PD-L1</b>	Tratamento de suporte	

Quando a imunoterapia está contraindicada no tratamento do CPNPC escamoso, o algoritmo de tratamento é diferente, sendo este referido no **Quadro 3.2**. O tratamento de suporte é implementado quando há progressão da doença e o PS está compreendido entre 3 e 4 (227).

**Quadro 3.2.** Algoritmo de tratamento para o CPNPC escamoso, quando a imunoterapia é contraindicada. Adaptado de (227).

<b>CPNPC escamoso, imunoterapia contraindicada</b>		
<b>Condição</b>	<b>PS 0-1</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PS 0-1</b>	Quimioterapia (platina + Gemcitabina ou Vinorelbina ou Taxanos)	Docetaxel
	Se 4 ciclos de Gemcitabina + Cisplatina: Manutenção com Gemcitabina	Ramucirumab + Docetaxel Afatinib
<b>Condição</b>	<b>PS 2</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PS 2</b>	Quimioterapia (platina + Gemcitabina ou Vinorelbina ou Taxanos)	Docetaxel
	Único agente: Gemcitabina ou Vinorelbina ou Docetaxel	Ramucirumab + Docetaxel Afatinib
<b>Condição</b>	<b>PS 3-4</b>	
<b>PS 3-4</b>	Tratamento de suporte	

No **Quadro 3.3**, apresenta-se o algoritmo de tratamento do CPNPC não-escamoso, que inclui o adenocarcinoma e o carcinoma de células grandes (231). Quando há progressão da doença e PS está compreendido entre 3 e 4, é implementado o tratamento de suporte (227).

**Quadro 3.1.** Algoritmo de tratamento para o CPNPC não-escamoso. Adaptado de (227).

<b>CPNPC não-escamoso</b>		
<b>Condição</b>	<b>PS 0-1</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>Independente da expressão de PD-L1</b>	Pembrolizumab + platina + Pemetrexedo (4 ciclos) → Seguido de Pembrolizumab + Pemetrexedo	Pemetrexedo
	Atezolizumab + Carboplatina + nab-Paclitaxel (4-6 ciclos) → Seguido de Atezolizumab + Bevacizumab	Docetaxel
	Nivolumab + Ipilimumab + 2 ciclos de duplete platina → Seguido de Nivolumab + Ipilimumab	Nintedanib + Docetaxel
	Cemiplimab + duplete platina → manutenção com Cemiplimab + Pemetrexedo	Ramucirumab + Docetaxel
	Durvalumab + Tremelimumab + duplete platina (4 ciclos) → Seguido de Durvalumab + Tremelimumab → Manutenção com Pemetrexedo	
	Nivolumab + Ipilimumab (apenas se PD-L1 $\geq 1\%$ ).	
<b>Condição</b>	<b>PS 0-2</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PD-L1 <math>\geq 50\%</math></b>	Pembrolizumab	Duplete platina (Pemetrexedo é o preferido) → Seguido de manutenção com Pemetrexedo
		Se 4 ciclos de Gemcitabina + Cisplatina → Manutenção com Gemcitabina
	Cemiplimab	Duplete platina (Pemetrexedo é o preferido)
	Atezolizumab (ou quando PD-L1 $\geq 10\%$ nas células imunes infiltrantes de tumor)	Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumab → Manutenção com Bevacizumab
		Platina + Pemetrexedo + Bevacizumab → Manutenção com Bevacizumab + Pemetrexedo
<b>Condição</b>	<b>PS 2</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PD-L1 <math>&lt; 50\%</math></b>	Duplete platina (Carboplatina + Pemetrexedo são preferidos)	Nivolumab
	Manutenção com Pemetrexedo se melhorar para PS 0-1	Atezolizumab
	Único agente: Pemetrexedo ou Gemcitabina ou Vinorelbina ou Docetaxel	Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$ )
<b>Condição</b>	<b>PS 3-4</b>	
<b>Sem considerar expressão de PD-L1</b>	Tratamento de suporte	

Quando a imunoterapia está contraindicada no tratamento do CPNPC não-escamoso, o algoritmo de tratamento é alterado, sendo este indicado no **Quadro 3.4**. Quando ocorre progressão da doença e o PS encontra-se entre 3 e 4, inicia-se tratamento de suporte (227).

**Quadro 3.2.** Algoritmo de tratamento para o CPNPC não-escamoso, quando a imunoterapia é contraindicada. Adaptado de (227).

<b>CPNPC não-escamoso, imunoterapia contraindicada</b>		
<b>Condição</b>	<b>PS 0-1</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PS 0-1</b>	Dupleto platina (Pemetrexedo é o preferido) → Manutenção com Pemetrexedo	Pemetrexedo
	Se 4 ciclos de Gemcitabina + cisplatina → Manutenção com Gemcitabina	
	Dupleto platina (Pemetrexedo é o preferido)	Docetaxel
	Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumab → Manutenção com Bevacizumab	Nintedanib + Docetaxel
	Platina + Pemetrexedo + Bevacizumab → Manutenção com Bevacizumab + Pemetrexedo	Ramucirumab + Docetaxel
<b>Condição</b>	<b>PS 2</b>	<b>Progressão da doença (PS 0-2)</b>
<b>PS 2</b>	Dupleto platina (Carboplatina e Pemetrexedo são preferidos) → Manutenção com Pemetrexedo se melhorar para PS 0-1	Pemetrexedo
		Docetaxel
	Único agente: Pemetrexedo ou Gemcitabina ou Vinorelbina ou Docetaxel	Nintedanib + Docetaxel
		Ramucirumab + Docetaxel
<b>Condição</b>	<b>PS 3-4</b>	
<b>PS 3-4</b>	Tratamento de suporte	

Ao se realizar o teste molecular, este demonstra qual a alteração molecular específica que o tumor apresenta. Sendo importante para determinar qual o tratamento mais adequado para o alvo em questão (22).

No **Quadro 3.5**, é salientado as opções terapêuticas disponíveis de acordo com a mutação presente.

**Quadro 3.3.** Opções terapêuticas para o CPNPC, com teste molecular positivo. Adaptado de (22).

Alterações genéticas	Opções terapêuticas							
<b>Mutação EGFR</b>	Osimertinib	Gefitinib	Erlotinib	Erlotinib + Bevacizumab	Erlotinib + Ramucirumab	Afatinib	Dacomitinib	Gefitinib + Carboplatina + Pemetrexedo
<b>Mutação EGFR ex20ins</b>	Duplete platina +/- Imunoterapia	Amivantamab	Mobocertinib					
<b>Rearranjo ALK</b>	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib	Crizotinib	Ceritinib			
<b>Rearranjo ROS1</b>	Crizotinib	Entrectinib	Repotrectinib (alternativa)					
<b>Mutação BRAF V600</b>	Dabrafenib + Trametinib							
<b>Mutação KRAS G12C</b>	Seguir o algoritmo quando não há mutação	Sotorasib	Adagrasib	Duplete platina se na 1.ª linha utilizou-se inibidores do controlo imunológico em monoterapia				
<b>Mutação MET</b>	Duplete platina +/- Imunoterapia	Capmatinib	Tepotinib					
<b>Rearranjo RET</b>	Pralsetinib	Selpercatinib						
<b>Mutação HER2</b>	Duplete platina +/- Imunoterapia	Trastuzumab Deruxtecano						
<b>Mutação NTRK</b>	Duplete platina +/- Imunoterapia	Entrectinib	Larotrectinib					

### 3.3. CPPC

De acordo com o que está relatado nas normas orientadoras da ESMO de 2021, o tratamento do CPPC é dividido conforme o estágio em que se encontra. Sendo categorizado como doença limitada e doença extensa (42).

De acordo com a 8.<sup>a</sup> classificação TNM, o CPPC de estágio limitado é definido como qualquer T, à exceção de T3-T4, qualquer N e M0. Por outro lado, o CPPC de estágio extenso é estabelecido como qualquer T, qualquer N e M1a e M1b (232).

No **Quadro 3.6.** é apresentado o algoritmo de tratamento para o CPPC de estágio limitado.

**Quadro 3.6.** Algoritmo de tratamento do CPPC de estágio limitado. Adaptado de (42).

<b>CPPC estágio limitado</b>		
<b>Condição</b>	<b>1.<sup>a</sup> linha</b>	
<b>Estágio I-II</b> (T1-2, N0-1, R0)	Quimioterapia adjuvante (Cisplatina + Etoposido) (4 ciclos)	
<b>Condição</b>	<b>1.<sup>a</sup> linha</b>	<b>Outras observações</b>
<b>Estágio I-II</b> (T1-2, N2 e/ou R1-2)	Quimiorradioterapia concomitante	<b>PS 0-1/ PS 2 (idade ≤ 70 anos)</b> Irradiação craniana profilática  <b>Idade &gt; 70 anos ou fragilidade</b> Decisão multidisciplinar para Irradiação craniana profilática
<b>Estágio I-III</b> (T1-4, N0-3, M0)  (PS 0-1)	Quimiorradioterapia concomitante	
<b>Estágio I-III</b> (T1-4, N0-3, M0)  (PS ≥ 2)	Quimiorradioterapia sequencial	

No **Quadro 3.7.** é apresentado o algoritmo de tratamento para o CPPC com estágio extensivo.

**Quadro 3.7.** Algoritmo de tratamento do CPPC de estágio extensivo. Adaptado de (42).

<b>CPPC estágio extensivo</b>		
<b>Condição</b>	<b>PS 0-1</b>	
Sem contraindicação à imunoterapia	Carboplatina + Etoposido + Atezolizumab (4 ciclos) → Manutenção com Atezolizumab  Platina + Etoposido + Durvalumab (4 ciclos) → Manutenção com Durvalumab	
<b>Condição</b>	<b>PS 0-1</b>	<b>Sem progressão da doença</b>
Imunoterapia contraindicada	Carboplatina + Etoposido (4-6 ciclos)  (Carboplatina pode ser substituída por Cisplatina em doentes com < 70 anos ou de acordo com o perfil de toxicidade)	Radioterapia torácica de consolidação  <u>Idade &lt; 75 anos:</u> Irradiação craniana profilática ou vigilância através de imagem por ressonância magnética (Se não apresentou metástases cerebrais antes de fazer a Irradiação craniana profilática)
	Carboplatina + Topotecano oral	
	Cisplatina + Irinotecano	
<b>Condição</b>	<b>PS ≥ 2</b>	
Devido ao CPPC	Carboplatina + Etoposido (4-6 ciclos)	
	Carboplatina + Gemcitabina (4-6 ciclos)	
<b>Condição</b>	<b>PS ≥ 2</b>	
Devido a comorbilidades	Tratamento de suporte	

Os pacientes com CPPC, têm uma elevada propensão para vir a desenvolver metástases cerebrais. Podendo estas já estarem presentes no momento do diagnóstico primário e, também podem vir a ser desenvolvidas durante o tratamento (232, 233).

De forma a reduzir a incidência das metástases cerebrais e melhorar a sobrevida dos pacientes, é realizada a irradiação craniana profilática (234).

Para pacientes que têm recidivas, é realizado um tratamento de 2.<sup>a</sup> linha que depende do tempo de intervalo sem quimioterapia e da resposta à 1.<sup>a</sup> linha com terapia de indução à base de platina (42).

No **Quadro 3.8.** é apresentado o algoritmo de tratamento do CPPC recorrente.

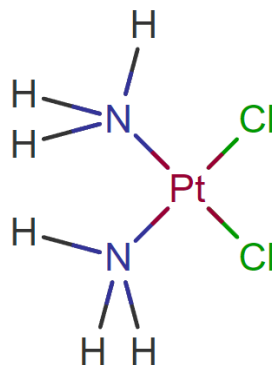
**Quadro 3.8.** Algoritmo de tratamento do CPPC recidivado. Adaptado de (42).

Recidiva	2. <sup>a</sup> linha	
	Refratário e/ou PS 0-2:	PS 0-2:
Resistente à platina ( $< 3$ meses de intervalo sem tratamento)	Tratamento de suporte	Topotecano oral ou intravenosa
	Lurbinectedina	Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina (CAV)
		Lurbinectedina
Sensível à platina ( $\geq 3$ meses de intervalo sem tratamento)	PS 0-2:	
	Tentar novamente Platina + Etoposido	Topotecano oral ou intravenoso
	Topotecano oral ou intravenosa	Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina (CAV)
	Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina (CAV)	Lurbinectedina

A transformação do CPPC surge como um mecanismo de resistência, que ocorre em pacientes que apresentavam CPNPC com mutação EGFR e, que estavam a realizar a terapêutica com inibidores da tirosina quinase. A associação de agentes derivados da platina com etoposido ou taxanos, são os tratamentos de opção para este tipo de transformação (42, 235).

### 3.4. Complexos de platina

A cisplatina (**Figura 3.1.**) é um agente antineoplásico, derivado da platina, indicado no tratamento de diversos tipos de tumor, incluindo o CPNPC e o CPPC (236-238).



**Figura 3.1.** Estrutura química da cisplatina. Adaptado de (239).

A cisplatina, administrada por via intravenosa, vai exercer a sua ação anti tumoral ao se ligar, de forma covalente, às bases nitrogenadas do ADN, permitindo que se forme ligações cruzadas, impedindo a síntese de ADN, ARN e de proteínas. Assim exerce a sua ação citotóxica e, por sua vez, ocorre a apoptose celular. A cisplatina não apresenta uma ação específica do ciclo celular. Tem como alvo tecidos caracterizados pela rápida proliferação celular, incluindo as células tumorais, medula óssea, mucosa gastrointestinal e gónadas. Para além do principal mecanismo de ação da cisplatina, esta possui também propriedades imunossupressoras, radiosensibilizantes, antibacterianas e, permite que haja o aumento da imunogenicidade do tumor (238, 240, 241).

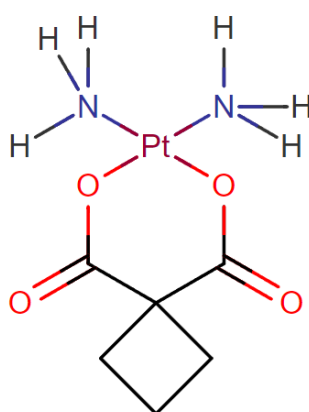
A cisplatina apresenta diversas reações adversas ao medicamento. Sendo os efeitos hematológicos, gastrointestinais, afeções do ouvido, doenças renais e febre, as que surgem com uma maior frequência. No entanto, a nefrotoxicidade cumulativa e a neurotoxicidade cumulativa, especialmente a ototoxicidade, são os efeitos indesejáveis mais graves que surgem, sendo por isso, contraindicada em doentes com compromisso renal e compromisso auditivo pré-existent. Para além destes, a cisplatina também está contraindicada em doentes com mielossupressão, em doentes desidratados e, contraindicada em concomitância com a administração da vacina da febre-amarela. Quando há hipersensibilidade à cisplatina ou a qualquer dos excipientes também está contraindicada (238, 240).

Durante a gravidez, não é recomendado o uso de cisplatina uma vez que esta é suspeita de causar malformações congênitas graves. Durante a amamentação, também é contraindicada pois a Cisplatina é excretada no leite materno (238).

Em relação às interações medicamentosas, não é recomendado a administração concomitante com medicamentos nefrotóxicos (p. ex., cefalosporinas, aminoglicosídeos, anfotericina B) e medicamentos ototóxicos (p. ex., aminoglicosídeos, diuréticos da ansa) pois potenciam os efeitos tóxicos da cisplatina. A administração com ifosfamida pode aumentar a toxicidade renal e perda auditiva. O tratamento com cisplatina e paclitaxel pode reduzir a depuração deste, podendo resultar numa intensificação da neurotoxicidade. Devem ser tomadas precauções no uso de medicamentos que são excretados pela via renal. O uso de anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína) deve ser monitorizado e a dose ajustada pois, no tratamento com cisplatina, os medicamentos anticonvulsivantes podem permanecer em níveis subterapêuticos devido à redução da absorção e/ou aumento do metabolismo (238).

De forma a reduzir os possíveis efeitos indesejáveis, é necessário monitorizar diversos parâmetros tais como, a função renal, hepática, hematopoiética e eletrólitos séricos. Esta monitorização é feita antes, durante e depois da administração da cisplatina. Para minimizar a toxicidade renal é recomendado a hidratação pré-tratamento e durante. Também é recomendado a que a cisplatina seja administrada por perfusão intravenosa durante 6-8 horas (238).

A carboplatina (**Figura 3.2**) é um agente antineoplásico, análogo de segunda geração da cisplatina (242, 243). Esta é indicada também em diversos tipos de tumor dos quais se inclui o CPNPC e o CPPC (42, 227).



**Figura 3.2.** Estrutura química da carboplatina. Adaptado de (244).

A carboplatina foi criada a partir da cisplatina com o objetivo de reduzir a toxicidade associada e permanecer com um espectro de atividade semelhante ao da cisplatina (243).

É administrada por via intravenosa e apresenta um mecanismo de ação semelhante ao da cisplatina (242). Vai interferir com a ligação das cadeias de ADN ao formar ligações cruzadas, inibindo assim a síntese de ADN, resultando na citotoxicidade (245, 246). A carboplatina é um agente sensibilizador de radiação (247).

A carboplatina está mais associada a um maior risco de mielossupressão como a trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e anemia, neurotoxicidade, como a neuropatia periférica e, também apresenta problemas gastrointestinais como náuseas, vômitos e dor abdominal. Para além destes, a carboplatina diminui a depuração de creatina, aumentando esta no sangue, aumenta a ureia, a fosfatase alcalina, a aspartato aminotransferase (AST) no sangue e diminui o sódio, potássio, cálcio e magnésio no sangue, de uma forma muito frequente. Pode ocorrer deterioração da função renal, em doentes com compromisso renal e, principalmente naqueles que apresentaram nefrotoxicidade em tratamentos prévios com cisplatina. Nesta situação é recomendado um ajuste de dose. A ototoxicidade também pode ocorrer, principalmente em doentes previamente tratados com cisplatina (245).

Esta é contraindicada quando há hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes ou que tenha história de reação alérgica grave a outros compostos de platina. É contraindicado em doentes com mielossupressão grave, com antecedentes de insuficiência ou disfunção renal grave e com tumores hemorrágicos. Também é contraindicado o uso concomitante com a vacina da febre amarela (245).

O uso concomitante de carboplatina com vacinas vivas atenuadas não é recomendado devido ao risco de doença sistémica que pode ser fatal. Não é recomendado o uso de anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína, fosfenitoína) pois provoca um aumento das convulsões devido ao facto da carboplatina diminuir a absorção desses fármacos. Por outro lado, a fenitoína aumenta o metabolismo hepático, resultando na diminuição da eficácia ou no risco de aumento da toxicidade da carboplatina. O uso concomitante com imunossupressores (p. ex., ciclosporina) provoca imunossupressão excessiva. E a administração em concomitância com fármacos nefrotóxicos ou ototóxicos (p. ex., aminoglicosídeos, vancomicina, capreomicina e diuréticos) potenciam a toxicidade, principalmente em doentes com insuficiência renal (245).

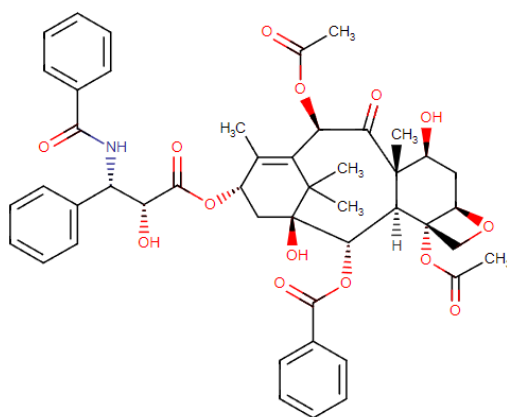
Tanto a gravidez como a amamentação estão contraindicadas uma vez que a carboplatina é suspeita de provocar efeitos congénitos graves e é excretada pelo leite materno (245).

De forma a minimizar os efeitos indesejáveis e determinar qual o ajuste de dose mais correto, é recomendado que seja monitorizado regularmente as contagens de células do sangue periférico, testes neurológicos e testes da função renal e hepática. Doentes que têm uma

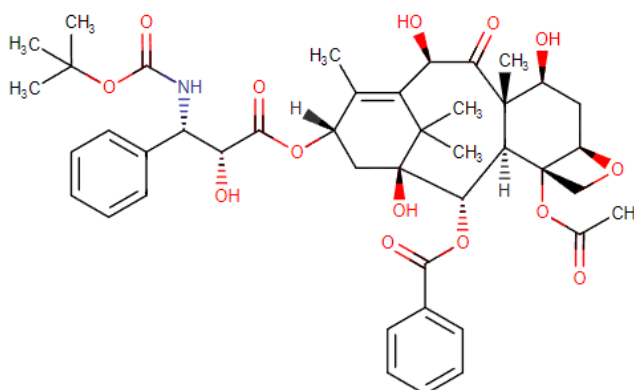
depuração de creatinina inferior a 60 ml/min, apresentam um risco maior de desenvolver mielossupressão grave, sendo por isso importante um ajuste de posologia. Para doentes que tenham idade superior a 65 anos, também é necessário um ajuste de dose (245).

### 3.5. Taxanos

Os taxanos são uma classe de antineoplásicos, isolados da árvore *Taxus brevifolia*, indicados no tratamento de diversos tipos de doenças neoplásicas, incluindo o CPNPC. O paclitaxel (**Figura 3.3.**) e o docetaxel (**Figura 3.4.**) são dois fármacos taxanos, que compartilham um mecanismo de ação semelhante (248-251).



**Figura 3.3.** Estrutura química do paclitaxel. Adaptado de (252).



**Figura 3.4.** Estrutura química do docetaxel. Adaptado de (253).

### 3.5.1. Paclitaxel

O paclitaxel, administrado por via intravenosa, é utilizado em associação com cisplatina no tratamento de CPNPC avançado, em doentes que não foram candidatos para cirurgia ou radioterapia curativa (254).

É um agente antimicrotubular que possibilita a união dos microtúbulos através dos dímeros da tubulina, estabilizando-os, impedindo assim a despolimerização. Isto resulta na interferência e inibição da reorganização dinâmica normal dos microtúbulos que, por sua vez, interfere com as funções celulares vitais e interrompe a divisão celular. Assim exerce a sua ação citotóxica, ao inibir a proliferação das células cancerígenas, que resulta na morte celular programada (251, 254).

As reações adversas ao medicamento mais frequentes associadas ao paclitaxel foram infecções das vias respiratórias e urinárias, mielossupressão, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hemorragia, neurotoxicidade, especialmente neuropatia periférica, hipotensão, alopecia, artralgias, mialgias, efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, inflamação da mucosa) e reações de hipersensibilidade ligeiras definidas como rubor excessivo e exantema cutâneo. Para além destes efeitos indesejáveis, também foi reportado, com uma menor frequência, reações de hipersensibilidade significativa de evolução fatal, caracterizada por hipotensão, angioedema e dificuldades respiratórias e urticária generalizada (254).

O paclitaxel é contraindicado quando há hipersensibilidade grave ao paclitaxel ou a qualquer excipiente presente, em especial o excipiente óleo de rícino polioxietilato 35, pode causar reações alérgicas graves. Não é recomendado a utilização do paclitaxel em doentes com valores iniciais de neutrófilos inferiores a  $1.500 \text{ células/mm}^3$ . Está contraindicado em doentes com infecções concomitantes, graves e não controladas (254).

Durante a gravidez a amamentação, o paclitaxel é contraindicado uma vez que se suspeita que este possa causar mal formações congénitas e é excretado pelo leite materno juntamente com os seus metabolitos (254).

O paclitaxel é metabolizado pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450, e por isso deve-se ter em atenção à administração concomitante com fármacos que sejam inibidores desses citocromos (p. ex., cetoconazol e outros antifúngicos imidazóis, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) pois vão provocar o aumento da concentração do paclitaxel e, por sua vez, aumentar a sua toxicidade e, por outro lado, também ter em atenção o uso concomitante com indutores desses

citocromos (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenze, nevirapina) pois reduzem a concentração do paclitaxel e comprometem assim a eficácia do tratamento (254).

A administração concomitante de paclitaxel com cisplatina também deve ser feita com alguma precaução pois, quando o paclitaxel é administrado após a cisplatina, os doentes apresentaram mielossupressão mais intensa e uma diminuição da depuração do paclitaxel. Devendo assim, o paclitaxel ser administrado antes da cisplatina pois, apresenta um perfil de segurança semelhante quando é administrado em monoterapia. Por outro lado, a administração destes dois poder levar a que haja um risco acrescido de insuficiência renal (254).

Não é recomendado a administração de vacinas vivas nos doentes que estão a utilizar paclitaxel pois aumenta o risco de doença sistémica fatal (254).

### **3.5.1.1. Nab-Paclitaxel**

De forma a diminuir os efeitos indesejáveis provocados pelo paclitaxel, foi necessário desenvolver o nab-paclitaxel, também denominado de paclitaxel-albumina, que é definido como o paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina. Este permitiu a redução dos efeitos indesejáveis que advinham do paclitaxel e melhorou o potencial terapêutico pois a albumina tem a capacidade de mediar a transcitose caveolar e permitir o transporte do paclitaxel através das células endoteliais e, promover assim uma maior acumulação do paclitaxel na área do tumor (251, 255).

O nab-paclitaxel é indicado, em associação com carboplatina, no tratamento de primeira linha do CPNPC que não são candidatos a cirurgia e/ ou radioterapia curativa (255).

Apesar das vantagens que traz, este não é desprovido de efeitos indesejáveis. Sendo a neutropenia, neuropatia periférica, artralgia, mialgia e os efeitos gastrointestinais, as reações adversas ao medicamento mais frequentes e clinicamente importantes (255).

É contraindicado quando há hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente e em doentes que apresentam valores iniciais de neutrófilos inferiores a 1.500 células/  $mm^3$ . Na gravidez e amamentação este também é contraindicado uma vez que é possível que provoque malformações congénitas e que seja excretado no leite materno (255).

As interações medicamentosas estão relacionadas com o metabolismo do paclitaxel e a administração concomitante com inibidores ou indutores das CYP2C8 e CYP3A4, que já foi referido anteriormente (255).

### 3.5.2. Docetaxel

O docetaxel, administrado por via intravenosa, está indicado no tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático, quando ocorre falha da quimioterapia anterior ou quando não é operável e que não receberam quimioterapia anterior (256).

O docetaxel é um agente antineoplásico, taxano de segunda geração (257), que atua de forma a promover a ligação da tubulina aos microtúbulos, estabilizando-os e impedindo que se dissociem. Por fim resulta na inibição da dinâmica dos microtúbulos impedindo a divisão e funções celulares e, conseqüentemente, inibe a proliferação celular (256, 257).

Ambos os taxanos falados compartilham o mesmo sítio de ligação aos microtúbulos, no entanto, o docetaxel apresenta maior afinidade (257).

No geral as reações adversas ao medicamento mais frequentemente associadas ao docetaxel são a neutropenia, reversível e não cumulativa, anemia, alopecia, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e astenia. No entanto salienta-se, mais especificamente, um conjunto de efeitos indesejáveis muitos frequentes que ocorrem no tratamento do CPNPC com docetaxel em monoterapia como, infecções, neutropenia, anemia, trombocitopenia, anorexia, neuropatia sensorial periférica, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e astenia, retenção de líquidos e dor no local da administração. A intensidade dos efeitos indesejáveis aumenta quando o docetaxel é administrados em concomitância com outros agentes quimioterapêuticos, tais como a cisplatina. Deve ser realizado um ajuste de doses em caso de os efeitos indesejáveis permanecerem. Os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento. (256)

O docetaxel é contraindicado quando há hipersensibilidade ao próprio ou a qualquer excipiente, em doentes que apresentam valores iniciais de neutrófilos inferiores a  $1.500 \text{ células/mm}^3$  e em doentes hepáticos graves. Na gravidez o docetaxel é contraindicado uma vez que pode causar danos fetais. Não há informações se o docetaxel é ou não excretado pelo leite materno no entanto, é recomendado que seja interrompida a amamentação durante o tratamento (256).

No tratamento do CPNPC com docetaxel, é recomendado realizar-se uma pré-medicação com corticosteroides, como a dexametasona, de forma a reduzir a incidência e a gravidade da retenção de líquidos (inchaço das mãos, pés e pernas ou aumento de peso) e também, diminuir a gravidade das reações de hipersensibilidade (256).

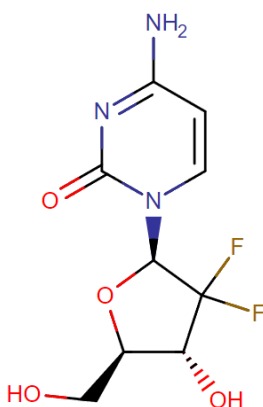
O docetaxel é metabolizado maioritariamente pela isoformas CYP3A4 e CYP3A5 do citocromo P450 (258). Diante disto, deve-se ter alguma precaução na utilização concomitante com inibidores, indutores ou que sejam metabolizados por estas CYPs uma vez que vão

modificar o metabolismo normal do docetaxel. Se não for possível evitar a administração desses fármacos, é recomendado a monitorização clínica e um ajuste de dose do docetaxel (256).

Apesar do docetaxel apresentar uma extensa ligação às proteínas plasmáticas que corresponde a mais de 95%, foi demonstrado que, a administração em concomitância com fármacos que também são fortemente ligados às proteínas (p. ex., eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio) não afetou a ligação do docetaxel às proteínas plasmáticas (256).

### 3.6. Gemcitabina

A gemcitabina (**Figura 3.5**) é um agente antineoplásico antimetabolito, análogo da pirimidina, específico da fase S do ciclo celular (259). Está indicada no tratamento de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático em associação com cisplatina. Pode ser administrada em monoterapia em doentes idosos ou em doentes com PS 2 (260).



**Figura 3.5.** Estrutura química do gemcitabina. Adaptado de (261).

A gemcitabina é um pró-fármaco, administrado por via intravenosa, que é metabolizado intracelularmente, por um nucleósido quinase, no nucleósido difosfato (dFdCDP) e nucleósido trifosfato (dFdCTP) ativos. Vai exibir o efeito citotóxico ao inibir a síntese de ADN através das suas duas formas ativas. A dFdCDP inibe a ribonucleótido redutase que é responsável por catalisar as reações que vão produzir os desoxinucleósidos trifosfatos, importantes na síntese do ADN. A dFdCTP vai competir com os desoxinucleósidos trifosfatos para a incorporação no ADN. Devido à ação anterior do dFdCDP, os desoxinucleósidos trifosfatos estão diminuídos na célula, o que permite a potenciação da incorporação do dFdCTP no ADN. Após a

incorporação da gemcitabina no ADN vai ocorrer a adição de um nucleótido na cadeia em crescimento e assim ocorre a inibição da síntese do novo ADN. Isto resulta na indução da apoptose celular (196, 260).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados ao tratamento com gemcitabina são náuseas com ou sem vômitos, elevação das transaminases hepáticas e da fosfatase alcalina, proteinúria, hematúria, leucopenia, trombocitopenia, anemia, dispneia principalmente em doentes com cancro do pulmão e exantemas cutâneos associados com prurido (260).

A gemcitabina é contraindicada quando há hipersensibilidade à substância ou a qualquer um dos excipientes. Na gravidez e no aleitamento a gemcitabina não é recomendada devido aos seus efeitos tóxicos (260).

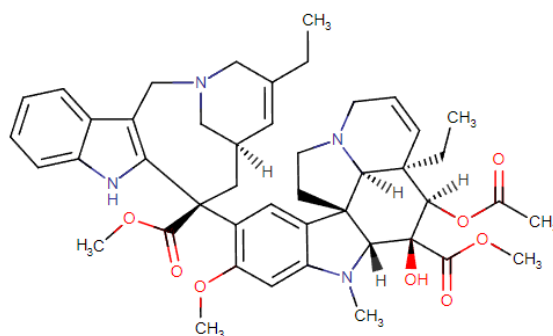
Em relação às interações medicamentosas, não foram realizados estudos específicos de interações. Foi apenas reportado alguns eventos de toxicidade provocados pela radiação na administração concomitante de gemcitabina, tais como mucosite grave, esofagite e pneumonite. Foi determinado que a gemcitabina é radiosensibilizante (260).

A vacina da febre amarela e outras vacinas vivas atenuadas não são recomendadas devido ao risco de doença sistémica (260).

### 3.7. Vinorelbina

A vinorelbina (**Figura 3.6.**) é um agente antineoplásico antimitótico, pertencente à família dos alcaloides da vinca de segunda geração. É indicada em diversos tipos de tumores incluindo o CPNPC (262, 263).

A fração de catarantina da vinorelbina sofreu alterações estruturais, ao contrário dos outros alcaloides da vinca. Isto permitiu que, a nível molecular, afete o equilíbrio dinâmico da tubulina no sistema microtubular da célula (264).



**Figura 3.6.** Estrutura química da vinorelbina. Adaptado de (265).

A vinorelbina, administrada por via intravenosa, inibe a polimerização da tubulina, ligando-se maioritariamente nos microtúbulos mitóticos, resultando na alteração do comportamento dinâmico dos microtúbulos. Isto vai fazer com que ocorra um bloqueio da mitose na fase G2-M, o que irá levar à apoptose celular na interfase ou na mitose seguinte (263, 264).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente relatados associados à administração de vinorelbina são, a depressão da medula óssea com neutropenia, anemia, distúrbios neurológicos e efeitos gastrointestinais com náuseas, vômitos, estomatite e obstipação, aumentos transitórios nos testes da função hepática, alopecia e flebite local. Salienta-se ainda que a associação de vinorelbina com outros medicamentos antineoplásicos pode resultar no aumento da frequência e em grau mais grave dos efeitos indesejáveis (264).

É contraindicada quando há hipersensibilidade à substância ativa ou a outros alcaloides da vinca ou a qualquer excipiente presente. É contraindicada em doentes que apresentam contagem dos neutrófilos inferior a  $1.500 \text{ células/mm}^3$  ou que apresentem uma infeção grave atual ou nas últimas duas semanas, que apresentem contagem dos trombócitos inferior a  $100.000 \text{ células/mm}^3$  e compromisso hepático grave. É contraindicado na gravidez uma vez que se suspeita que possa causar malformações congénitas graves. Não se sabe se a vinorelbina é ou não excretada pelo leite materno, no entanto, é contraindicado na mesma na amamentação (264).

A vinorelbina é maioritariamente metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Devido a este facto, a administração concomitante com inibidores fortes da CYP3A4 (p.ex. itraconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina e ritonavir) podem aumentar a concentração plasmática da vinorelbina. Por outro lado, a associação com indutores fortes (p.ex. rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e hipericão) vão resultar numa diminuição da concentração plasmática da vinorelbina. Em ambas as associações devem ser administradas com precaução devido ao risco de afetarem a concentração da vinorelbina (264).

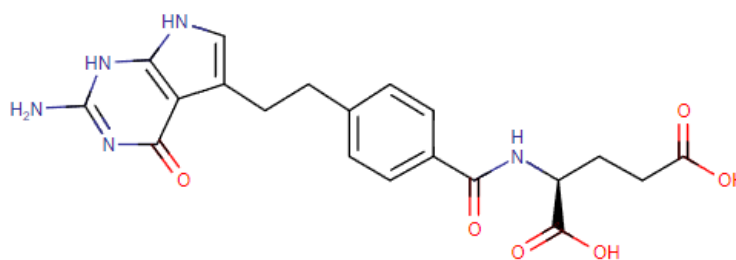
Para além dos citocromos, a vinorelbina é um substrato da glicoproteína-P. A associação de fármacos inibidores (p.ex. verapamil, ciclosporina e quinidina) ou de indutores da proteína de transporte vão afetar a concentração da vinorelbina (264).

A administração concomitante da vacina da febre amarela ou outras vacinas vivas atenuadas estão contraindicadas. A utilização de anticonvulsivantes como a fenitoína não é recomendado uma vez que há um risco de exacerbação de convulsões devido à diminuição da absorção da fenitoína pela vinorelbina. Por outro lado, há um risco de aumento da toxicidade ou de perda de eficácia da vinorelbina devido ao facto da fenitoína aumentar o metabolismo

hepático. O uso de imunossuppressores, como a ciclosporina e o tacrolimo, pode levar à imunossupressão excessiva, devendo-se ter em consideração o uso concomitante com a vinorelbina (264).

### 3.8. Pemetrexedo

O pemetrexedo (**Figura 3.7.**) é um agente antineoplásico antifolato, análogo do ácido fólico, com afinidade para diversos alvos enzimáticos essenciais na replicação celular. Está indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC não escamoso, localmente avançado ou metastático, em associação com cisplatina. Também é indicado, em monoterapia, no tratamento de manutenção quando não há progressão da doença imediatamente após a quimioterapia à base de platina ou em monoterapia de segunda linha (266).



**Figura 3.7.** Estrutura química do pemetrexedo. Adaptado de (267).

Como já foi referido anteriormente, o pemetrexedo é um antifolato que tem afinidade para vários alvos ao inibir as enzimas timidilato sintetase, dihidrofolato redutase e a glicinamida ribonucleótido formiltransferase. Estas enzimas são dependentes de folato e são importantes na biossíntese de novos nucleótidos timidina e purina (266, 268).

O pemetrexedo é transportado para o interior das células pelo sistema de transporte de folatos ou pela proteína de ligação à membrana transportadora de folatos. Já no interior da célula, o pemetrexedo é poliglutamado pela enzima folil-poliglutamato sintetase. Este processo ocorre de uma forma mais pronunciada nas células tumorais, em comparação com as células normais. Isto vai permitir a retenção do pemetrexedo no interior da célula, aumentando assim o tempo de semivida intracelular e o prolongamento da ação do fármaco, resultando numa inibição mais potente das enzimas, causando a disrupção dos processos metabólicos vitais folato-dependentes essenciais na replicação celular (266).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente associados ao uso de pemetrexedo tanto em monoterapia como em associação com cisplatina são, a supressão da medula óssea que se manifesta por anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e efeitos gastrointestinais tais como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, faringite, mucosite e estomatite (266).

O pemetrexedo é contraindicado quando há hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Apesar de não existirem dados, não é recomendado na gravidez, pois pode provocar anomalias graves à nascença. Na amamentação também não é recomendado apesar de não se saber se é ou não excretado pelo leite materno (266).

Em relação às interações medicamentosas, como o pemetrexedo é majoritariamente eliminado por via renal na sua forma inalterada, através de secreção tubular e, de uma forma menos frequente, através da filtração glomerular, a administração concomitante de fármacos que sejam nefrotóxicos (p. ex., aminoglicosídeos, diuréticos, compostos de platina, ciclosporinas) ou que sejam secretados a nível tubular (p. ex., probenecida e penicilina), deve ser feita com precaução, pois podem atrasar a depuração do pemetrexedo (266).

Os anti-inflamatórios não esteroides também devem ser usados com precaução pois podem diminuir a eliminação do pemetrexedo e, por sua vez, aumentar os efeitos indesejáveis deste. A administração da vacina da febre amarela está contraindicada com o uso de pemetrexedo e as vacinas vivas atenuadas não são recomendadas (266).

### **3.9. Pembrolizumab**

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, do tipo IgG4, inibidor do PD-1, administrado por via intravenosa. É produzido a partir de células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante (269, 270).

Está indicado no tratamento do CPNPC ressecável, com risco elevado de recorrência, em associação com quimioterapia à base de platina, como tratamento neoadjuvante, seguido de monoterapia como tratamento adjuvante. É indicado em monoterapia, como tratamento adjuvante do CPNPC com risco elevado de recorrência, após resseção completa e quimioterapia à base de platina. Em monoterapia é indicado para o tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC metastático com expressão de PD-L1 nos tumores superior ou igual a 50%, sem mutações tumorais positivas EGFR e ALK. É indicado em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexedo, no tratamento de CPNPC não escamoso, metastático, sem mutações tumorais positivas EGFR e ALK. Esta indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC escamoso, metastático, em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel. Por fim, também está indicado, em monoterapia, no tratamento de CPNPC

localmente avançado ou metastático com expressão de PD-L1 maior ou igual a 1% e que receberam tratamento prévio com quimioterapia (270).

O pembrolizumab, que tem afinidade para o recetor PD-1 dos linfócitos T, ao inibir este, vai bloquear a interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2, expressos no tumor, impedindo assim a regulação negativa da atividade dos linfócitos T, potenciando a resposta antitumoral destes (169, 270).

Os principais efeitos indesejáveis relacionados com o pembrolizumab em monoterapia são a anemia, hipotireoidismo, diminuição do apetite, cefaleias, dispneia, tosse, efeitos gastrointestinais que se pronunciam através de diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos e obstipação, prurido, erupções cutâneas, dor musculoesquelética, artralgia, fadiga, astenia, edema e febre (270).

O pembrolizumab está contraindicado em doentes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente. Na gravidez o pembrolizumab não é recomendado pois, sendo uma imunoglobulina G4, tem a capacidade de atravessar a placenta e ser transmitido ao feto, podendo levar à perda fetal. Por outro lado, tem sido demonstrado que o bloqueio da sinalização PD-L1 tem resultado na perda fetal aumentada. Na amamentação também não é recomendado uma vez que as imunoglobulinas são excretadas pelo leite materno, não podendo excluir o risco associado ao lactente (270).

Interações medicamentosas metabólicas associadas ao pembrolizumab não são esperadas uma vez que este é eliminado da circulação através de catabolismo. No entanto, deve ser evitado a administração prévia de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores de forma a evitar interferências com a atividade farmacodinâmica e eficácia do pembrolizumab. Por outro lado, podem ser administrados após iniciar com pembrolizumab para tratar efeitos indesejáveis imunitários (270).

### **3.10. Nivolumab**

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano, do tipo IgG4, inibidor do recetor PD-1, administrado por via intravenosa. É produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante (269, 271).

Este anticorpo está indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC metastático, sem mutação EGFR ou ALK, em associação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina. Em monoterapia, está indicado no tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Em associação com quimioterapia à base de platina está

indicado no tratamento neoadjuvante do CPNPC ressecável, com risco de recorrência, com expressão tumoral de PD-L1 superior ou igual a 1% (271).

O nivolumab ao se ligar ao recetor PD-1 das células T vai bloquear as interações com os ligandos PD-L1 e PD-L2 presentes nas células tumorais, resultando na potenciação da resposta antitumoral das células T ao impedir a regulação negativa dos linfócitos T (271, 272).

Os efeitos indesejáveis reportados com uma maior frequência associados à monoterapia com nivolumab são as infeções do trato respiratório superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, perda de apetite, hiperglicemias, cefaleias, dispneia, tosse, efeitos gastrointestinais tais como diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal e obstipação, erupções cutâneas, prurido, dor musculoesquelética, artralgia, fadiga e febre (271).

O nivolumab está contraindicado em doentes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente. Durante a gravidez, o nivolumab é contraindicado uma vez que as IgG4 têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e, por sua vez, ser transmitido ao feto, podendo levar à toxicidade fetal. Na amamentação também não é recomendado visto que, há a possibilidade do nivolumab ser excretado pelo leite materno e vir a provocar algum risco aos lactentes (271).

Como os anticorpos monoclonais não têm uma metabolização a nível dos citocromos P450, nem por outras enzimas que metabolizam fármacos, as interações medicamentosas metabólicas não são esperadas. No entanto, deve ser evitado a administração prévia de corticosteroides ou imunossuppressores de forma a evitar interferências com a atividade farmacodinâmica do nivolumab. Porém, estes podem ser administrados após iniciar o nivolumab no tratamento de efeitos indesejáveis imunitários (271).

### **3.11. Cemiplimab**

O cemiplimab é um anticorpo monoclonal humano, da IgG4, inibidor do recetor PD-1, administrado por via intravenosa. É produzido a partir de células de ovário de hamster chinês através de tecnologia de ADN recombinante (273, 274).

Em monoterapia, está indicado como primeira linha, no tratamento de CPNPC localmente avançado, em pacientes que não são candidatos a quimiorradioterapia definitiva, ou no tratamento do CPNPC metastático, ambos com uma expressão tumoral de PD-L1 superior ou igual a 50%, sem mutações EGFR, ALK ou ROS1.

Em combinação com quimioterapia à base de platina, está indicado, como primeira linha, no tratamento de CPNPC localmente avançado, em pacientes que não são candidatos a

quimiorradioterapia definitiva, ou no tratamento de CPNPC metastático, ambos com uma expressão tumoral de PD-L1, maior ou igual a 1%, sem mutações EGFR, ALK ou ROS1 (274).

O cemiplimab ao bloquear o recetor PD-1, vai impedir a interação deste com os ligandos PD-L1 e PD-L2 expressos nas células tumorais, impossibilitando assim, a sinalização negativa das funções das células T tais como, a inibição da proliferação, secreção de citocinas e da atividade citotóxica, impedindo o escape imunológico do tumor. Por fim, resulta na potenciação da resposta antitumoral das células T (274, 275).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente associados à monoterapia com cemiplimab incluem infeções das vias respiratórias superiores, anemia, perda de apetite, tosse, efeitos gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, obstipação e dor abdominal, erupções cutâneas, prurido, dor musculoesquelética e fadiga (274).

O cemiplimab está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente presente. Na gravidez não é recomendado a utilização do cemiplimab visto que este é uma IgG4 e, estas imunoglobulinas têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e ser transmitido ao feto. Por outro lado, foi demonstrado que a inibição da via PD-1/PD-L1 pode levar a um maior risco de rejeição mediada pela imunidade do feto e resultar na morte fetal. Na amamentação também não é recomendado pois, os anticorpos são normalmente excretados através do leite materno, não podendo assim, ser excluído o risco associado ao lactente (274).

Deve ser evitado a administração prévia de corticosteroides sistémicos ou imunossuppressores devido ao seu potencial para interferir com a eficácia e farmacodinâmica do cemiplimab. No entanto, estes podem ser utilizados após iniciar o tratamento com cemiplimab de forma a tratar os efeitos indesejáveis imunomediados (274).

### **3.12. Atezolizumab**

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da IgG1. É um inibidor do ligando PD-L1, administrado por via intravenosa. É produzido a partir de células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante (276, 277).

Está indicado em monoterapia, após ressecção completa e quimioterapia à base de platina, no tratamento do CPNPC em estágio precoce, com elevado risco de recidiva, com expressão tumoral de PD-L1 superior ou igual a 50% e sem mutações EGFR ou ALK. Também é indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC não escamoso metastático, em combinação com bevacixumab, paclitaxel e carboplatina. Se apresentar mutações EGFR ou

ALK, esta combinação também é indicada apenas quando ocorre falha da terapêutica alvo adequada. É indicado como tratamento de primeira linha do CPNPC não escamoso metastático, sem mutações EGFR ou ALK, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina. Em monoterapia, é indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC metastáticos com expressão tumoral de PD-L1 superior ou igual a 50% ou expressão de PD-L1 superior ou igual a 10% nas células infiltrantes de tumor, sem mutação EGFR ou ALK. Também em monoterapia, é indicado após quimioterapia prévia, no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático. Por fim, é indicado no tratamento de primeira linha do CPPC de doença extensa, em combinação com carboplatina e etoposido (277).

O atezolizumab liga-se diretamente ao ligando PD-L1 das células tumorais, bloqueando a interação deste com os recetores PD-1 e B7.1 das células T e células apresentadoras de antígenos. Isto resulta na reativação da resposta imune antitumoral. No entanto não bloqueia a interação entre PD-1 e PD-L2 permitindo a continuação do sinal inibitório (277, 278).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente relatados na monoterapia com atezolizumab são a fadiga, perda do apetite, erupções cutâneas, náuseas, diarreia, febre, tosse, artralgia, dispneia, prurido, astenia, dorsalgia, vômitos, infeções do trato urinário e cefaleias (277).

O atezolizumab é contraindicado quando os doentes apresentam hipersensibilidade ao atezolizumab ou a qualquer excipiente. Na gravidez não é recomendado dado que, as imunoglobulinas G1 têm capacidade de atravessar a barreira placentária e ser transmitido ao feto. Alguns estudos têm demonstrado que o bloqueio da sinalização PD-1/ PD-L1 tem levado à rejeição imunomediada do desenvolvimento fetal, resultando na perda fetal. Na amamentação também não é recomendado uma vez que é esperado que esteja presente no leite materno (277).

O atezolizumab é normalmente eliminado da circulação por catabolismo. Por esta mesma razão não são esperadas interações metabólicas entre fármacos. No entanto, deve ser evitado o uso prévio de corticosteroides ou imunossupressores pois podem interferir com a atividade farmacodinâmica e eficácia do atezolizumab. Por outro lado, é possível usar estes dois após o início do tratamento com atezolizumab, de forma a tratar efeitos indesejáveis imunomediadas (277).

### 3.13. Durvalumab

O durvalumab é um anticorpo monoclonal humano da IgG1 $\kappa$ , inibidor do ligando PD-L1, administrado por via intravenosa, produzido a partir de células do ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante (279, 280).

Está indicado, em monoterapia, no tratamento do CPNPC localmente avançado, irressecável, com expressão tumoral superior ou igual a 1% e que não tenha progredido após quimiorradioterapia à base de platina. Em combinação com tremelimumab e quimioterapia à base de platina, está indicado no tratamento do CPNPC metastático, sem mutações EGFR ou ALK. Está também indicado no tratamento do CPPC com doença extensa, em associação com carboplatina/cisplatina e etoposido (280).

O durvalumab vai inibir o ligando PD-L1, bloqueando seletivamente a interação com PD-1 e CD80 (B7.1). Impedindo assim, a transmissão do sinal inibitório para as células imunes, promovendo o aumento da resposta imunitária antitumoral e da ativação das células T (280, 281).

Os efeitos indesejáveis reportados de uma forma mais comum associados à monoterapia com durvalumab são a tosse produtiva, diarreia, erupções cutâneas, artralgia, febre, dor abdominal, infecções das vias aéreas superiores, prurido e hipotiroidismo (280).

O durvalumab está contraindicado em doentes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente presente. Na gravidez não é recomendado uma vez que as imunoglobulinas atravessam a barreira placentária e são transmitidos ao feto, podendo causar danos fetais. Alguns estudos indicaram que o bloqueio da sinalização PD-L1 resulta num aumento da perda fetal. Na amamentação também não é recomendado uma vez que os anticorpos podem ser excretados pelo leite materno, não podendo ser excluído o risco potencial para o lactente (280).

Como o durvalumab é eliminado principalmente por catabolismo, as interações medicamentosas metabólicas não são esperadas. No entanto, não é recomendado a utilização de corticosteroides sistêmicos ou imunossuppressores previamente ao tratamento com durvalumab visto que, podem interferir com a eficácia e farmacodinâmica do durvalumab. Ainda assim, podem ser utilizados após o início da terapêutica com durvalumab no tratamento de efeitos indesejáveis relacionados com a imunidade (280).

### 3.14. Ipilimumab

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal humano do IgG1 $\kappa$  que antagoniza o recetor CTLA-4. É administrado via intravenosa e produzido a partir de células do ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante (282, 283).

Está indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC metastático sem mutações EGFR ou ALK, em associação com nivolumab e dois ciclos de quimioterapia à base de patina (282).

O ipilimumab liga-se e inibe o ponto de controlo imunológico CTLA-4, responsável por mediar a atividade das células T. Essa inibição resulta no bloqueio dos sinais inibitórios às células T ao impedir a interação com os ligandos B7.1 e B7.2, promovendo o aumento do número de células T efectoras reativas e, por sua vez, aumenta a resposta imunológico contra as células tumorais. Por outro lado, o bloqueio de CTLA-4 pode reduzir também a função reguladora das células T, contribuindo assim para a resposta antitumoral (282, 284).

Os efeitos indesejáveis associados ao ipilimumab, em monoterapia, advém da atividade imunitária aumentada e excessiva. Sendo os mais frequentemente reportados, a perda de apetite, efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dor abdominal), erupções cutâneas, prurido, dor musculoesquelética, fadiga, febre e reações no local da injeção (282).

O ipilimumab está contraindicado em doentes que apresentam hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Na gravidez não é recomendado uma vez que as IgG1 conseguem atravessar a barreira placentária e são transmitidos ao feto, podendo levar à toxicidade reprodutiva. A excreção de IgG no leite materno geralmente é limitada e têm baixa biodisponibilidade oral. Porém, deve-se ter em conta o potencial de efeitos indesejáveis em lactentes (282).

Em relação às interações medicamentosas, o ipilimumab não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 nem por outras enzimas que metabolizam fármacos e, por esta razão, não foram identificadas interações farmacocinéticas entres fármacos. Os corticosteroides sistémicos e imunossupressores devem ser evitados antes do início do tratamento com ipilimumab uma vez que podem interferir com a eficácia e farmacodinâmica do mesmo. No entanto, podem ser utilizados após o inicio da terapêutico para tratar efeitos indesejáveis imunitários (282).

### 3.15. Tremelimumab

O tremelimumab é um anticorpo monoclonal humano da IgG2a, bloqueador do CTLA-4, administrado por via intravenosa. É produzido em células de mieloma murino por tecnologia de ADN recombinante (285, 286).

Este está indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC metastático e sem mutações EGFR ou ALK, em associação com durvalumab e quimioterapia à base de platina (286).

O tremelimumab ao se ligar ao CTLA-4, bloqueia a interação deste com os ligandos CD80 e CD86, inibindo a sinalização negativa às células T. Isto vai permitir que os ligandos fiquem disponíveis para interagir com CD28, resultando num aumento da atividade e proliferação de células T, responsáveis pela atividade antitumoral (286, 287).

Os efeitos indesejáveis foram reportados na terapia com tremelimumab em associação com durvalumab ou em associação com durvalumab e quimioterapia à base de platina, sendo os mais frequentes as infecções das vias respiratórias superiores, pneumonia, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, hipotireoidismo, perda de apetite, tosse, efeitos gastrointestinais, aumento da alanina aminotransferases (ALT) e da AST, alopecia, erupções cutâneas, prurido, artralgia, fadiga, febre e edema periférico (286).

O tremelimumab está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente presente. Não é recomendado durante a gravidez devido ao potencial das IgG2 atravessarem a barreira placentária e ser transmitidas ao feto, podendo causar danos fetais. Na amamentação também não é recomendado visto que as IgG2 são excretadas pelo leite materno e, por essa razão, não se pode excluir o risco para o lactente (286).

Em relação às interações medicamentosas, como o tremelimumab é eliminado por catabolismo proteico, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas. No entanto, não é recomendado a administração de corticosteroides sistémicos e imunossuppressores antes do início do tratamento com tremelimumab devido à capacidade que estes têm de interferir com a eficácia e farmacodinâmica do tremelimumab. Ainda assim, estes podem ser administrados após o início do tratamento com tremelimumab para tratar efeitos indesejáveis relacionados com a imunidade (286).

### 3.16. Bevacizumab

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido a partir de células de ovário de hamster chinês através de tecnologia de ADN. Este têm como alvo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o principal mediador da angiogênese e vasculogênese, responsável pelo desenvolvimento e progressão dos tumores. O VEGF é superexpresso em vários tipos de cancro, dos quais, o cancro do pulmão (288-290).

Está indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC irressecável, avançado, metastizado ou recidivado, em associação com quimioterapia à base de platina. Também está indicado, em associação com erlotinib, no tratamento de primeira linha no CPNPC irressecável, avançado, metastizado ou recidivado, com mutação EGFR (289).

O bevacizumab ao se ligar ao VEGF, vai inibir a ligação deste aos seus recetores VEGFR-1 e VEGFR-2 presentes na superfície das células endoteliais. Assim, previne a proliferação de células endoteliais e a formação de novos vasos sanguíneos, resultando na redução da vascularização do tumor e na inibição do crescimento tumoral (289, 291).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente reportados, associados ao bevacizumab são a neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia, neuropatia periférica sensorial, disartria, cefaleia, alteração do paladar, afeções oculares, hipersecreção lacrimal, hipertensão, tromboembolismo, dispneia, tosse, rinite, epistaxe, hemorragia do reto, estomatite, obstipação, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, complicações na cicatrização de feridas, dermatite esfoliativa, pele seca, descoloração da pele, artralgia, mialgia, proteinúria, insuficiência dos ovários, astenia, fadiga, febre, dor, inflamação da mucosa e peso diminuído (289).

O bevacizumab está contraindicado em doentes que apresentam hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, hipersensibilidade a produtos derivados de células de ovário de hamster chinês ou a outros anticorpos recombinantes humanizados. Na gravidez está contraindicado uma vez que, as IgG têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e, neste caso, inibir a angiogênese no feto, podendo provocar anomalias congénitas graves. Na amamentação não é recomendado pois, como as IgG normalmente são excretadas pelo leite materno, podem levar a efeitos prejudiciais no desenvolvimento do feto (289).

Não foram reportadas interações medicamentosas clinicamente significantes para a farmacocinética do bevacizumab. No entanto, foi observado um aumento de neutropenia grave, neutropenia febril, ou infeção com ou sem neutropenia grave, em tratamentos com bevacizumab em associação com terapêuticas baseadas em platina e taxanos (289).

### **3.17. Outras linhas de tratamento**

#### **3.17.1. Inibidores da tirosina quinase**

As alterações anormais na tirosina quinase resultam no crescimento e invasão dos tumores, sendo que, níveis elevados de mutações nas tirosina quinases levam à resistência do tumor aos medicamentos. Por esta razão, os inibidores da tirosina quinase são amplamente utilizados, eficazmente, na terapia direcionada de diversos tipos de cancro, sendo estes, importantes para mediar a transdução de sinal, proliferação celular, angiogênese e apoptose celular, ao bloquear a ativação das vias de sinalização responsáveis (292, 293).

##### **3.17.1.1. Afatinib**

O afatinib é um agente antineoplásico, disponível sobre a forma de comprimido, administrado por via oral. É um inibidor da tirosina da tirosina quinase de 2ª geração, mais especificamente da família ErbB. É indicado, em monoterapia, no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutação ativadora do EGFR, sem tratamento prévio com inibidores da tirosina quinase de EGFR. É indicado também no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, escamoso, com progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (294, 295).

O afatinib inibe de forma irreversível, potente e seletivamente a tirosina quinase intracelular, bloqueando assim a sinalização de todos os homo e heterodímeros da família ErbB, mais especificamente EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4. Este bloqueio resulta na inibição do crescimento do tumor ou na regressão do tumor (294, 296).

Os efeitos indesejáveis associados ao afatinib estão relacionados com o mecanismo de ação deste, sendo os mais frequentemente reportados a paroníquia, perda de apetite, epistaxis, diarreia, estomatite, náuseas, vômitos, erupções cutâneas, dermatite acneiforme, prurido e pele seca (294).

O afatinib está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao afatinib ou a qualquer excipiente presente. Durante a gravidez, o risco da utilização do afatinib é desconhecido e os dados são limitados, no entanto todos os medicamentos que têm como alvo EGFR têm potencial para vir a causar danos fetais. Por esta razão a doente deve ser informada sobre os potenciais riscos para o feto. Na amamentação não é recomendado uma vez que o afatinib é excretado pelo leite materno, não podendo ser excluído o risco para os lactentes (294).

### 3.17.1.2. Osimertinib

O osimertinib é um agente antineoplásico, disponível em comprimidos para administração oral. É um inibidor da tirosina quinase de 3ª geração, irreversível, direcionado especificamente para as mutações sensibilizantes ao inibidor de tirosina quinase do EGFR e para as mutações de resistência T790M (297, 298).

É indicado, em monoterapia, no tratamento adjuvante, após ressecção tumoral completa, do CPNPC em estágio IB-IIIa e que apresenta deleções do exão 19 do EGFR ou mutações de substituição do exão 21 (L858R). Também está indicado no tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do EGFR ou com mutação positiva T790M do EGFR. Em associação com pemetrexedo e quimioterapia à base de platina, está indicado no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado e que apresenta deleções do exão 19 do EGFR ou mutações de substituição do exão 21 (L858R) (298).

O osimertinib inibe irreversivelmente e de forma potente a tirosina quinase do EGFR. Tendo uma atividade inibitória contra EGFR em mutações sensibilizantes e mutações T790M resistentes aos inibidores de tirosina quinase. Isto leva a que ocorra inibição do crescimento celular, resultando na diminuição do tumor. Para além disto, o osimertinib tem uma grande capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo isto importante em pacientes com metástases de CPNPC com mutação T790M (23, 298).

Os efeitos indesejáveis reportados com uma maior frequência associados à utilização do osimertinib são a perda de apetite, diarreia, estomatite, erupções cutâneas, paroníquia, xerose cutânea, prurido e diminuição dos leucócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas (298).

É contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao alectinib ou a qualquer excipiente presente. O uso concomitante de hipericão está contraindicado pois é um indutor forte das CYP3A4 e, como este é responsável por metabolizar o osimertinib, vai resultar na diminuição das concentrações plasmáticas do osimertinib (298).

Apesar dos dados serem limitados, durante a gravidez não é recomendado a utilização do osimertinib, devido ao seu mecanismo de ação que pode provocar danos fetais. O mesmo acontece na amamentação, que não é recomendada durante o tratamento com osimertinib pois, apesar de não existir informação suficiente sobre a excreção deste no leite animal, não se pode excluir o risco para o lactente (298).

### **3.17.1.3. Alectinib**

O alectinib é um agente antineoplásico, disponível em comprimidos administrados por via oral, inibidor da tirosina quinase, de 2ª geração, do ALK (299, 300). É indicado, em monoterapia, no tratamento adjuvante de CPNPC ressecado, positivo para ALK, com elevado risco de recidiva. É indicado também, em monoterapia, no tratamento do CPNPC avançado positivo para ALK, como primeira linha ou quando tratados previamente com crizotinib (300), um inibidor da tirosina quinase do ALK, de 1ª geração (301).

O alectinib inibe, de forma seletiva e potente, a tirosina quinase ALK, impedindo a sua fosforilação, resultando no bloqueio da via sinalização a jusante da proliferação celular e, permite a indução da apoptose celular (299, 300). Em comparação com o crizotinib, o alectinib tem cinco vezes mais potência na inibição da tirosina quinase e mantém a sua atividade contra muitas mutações secundárias associadas à resistência ao crizotinib (299).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente associados ao alectinib são a anemia, bradicardia, efeitos gastrointestinais tais como diarreia, vômitos, obstipação e náuseas, aumento da AST, ALT, bilirrubina e fosfatase alcalina, erupções cutâneas, aumento da creatinafosfoquinase no sangue, edema e aumento de peso (300).

É contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao alectinib ou a qualquer excipiente presente. Na gravidez os dados são limitados, no entanto, de acordo com o mecanismo de ação do alectinib, pode causar lesões fetais. Na amamentação não é recomendado apesar de não se saber ao certo se o alectinib é ou não excretado pelo leite materno, no entanto, não se pode excluir os possíveis risco para o lactente (300).

### **3.17.1.4. Brigatinib**

O brigatinib é um agente antineoplásico, disponível em comprimidos para administração oral. É um inibidor da tirosina quinase, de 2ª geração, dirigida a ALK (301, 302). É indicado, em monoterapia, no tratamento de CPNPC avançado positivo para ALK, sem tratamento prévio com um inibidor da ALK ou previamente tratados com crizotinib (302).

O brigatinib vai inibir a tirosina quinase dirigido ao ALK, impedindo a autofosforilação da ALK e a fosforilação mediada pela ALK, permitindo assim o bloqueio das vias de sinalização. Por fim resulta na inibição da proliferação celular (302).

Devido às mutações secundárias que levam à resistência associada aos inibidores de ALK, desenvolveu-se o brigatinib uma vez que este demonstrou maior potência e capacidade de superar mecanismos de resistência associados ao crizotinib (303).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente associados ao brigatinib são as pneumonias, infecções do trato respiratório superior, anemia, diminuição da contagem de glóbulos brancos, anemia, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiponatremia, hipocalemia, perda de apetite, dor de cabeça, neuropatia periférica, tonturas, perturbação visual, hipertensão, tosse, dispneia, efeitos gastrointestinais, aumento das AST, ALT e da fosfatase alcalina, erupções cutâneas, prurido, creatinafosfoquinase no sangue aumento, mialgia, artralgia, creatinina no sangue aumentada, fadiga, edema e febre (302).

O brigatinib está contraindicado em doentes que apresentam hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente presente. Durante a gravidez não deve ser utilizado pois pode causar danos ao feto. Na amamentação também não é recomendado apesar de não se saber se é ou não excretado pelo leite materno, contudo, não se deve excluir a possível excreção deste pelo leite (302).

#### **3.17.1.5. Lorlatinib**

O lorlatinib é um agente antineoplásico, disponível em comprimidos para administração oral. É um inibidor da tirosina quinase do ALK de 3ª geração, altamente potente (304, 305). É indicado em monoterapia no tratamento de CPNPC avançado, positivo ALK, que não foram previamente tratados com inibidores de ALK. É indicado também quando a doença progrediu após tratamento com alectinib ou ceritinib, um inibidor de tirosina quinase do ALK de 2ª geração (306), ou com crizotinib e outro inibidor da tirosina quinase do ALK (305).

O lorlatinib ao inibir a tirosina quinase do ALK, que compete com a adenosina trifosfato, inibe as atividades catalíticas da ALK não mutada e de quinases ALK mutantes. Resultando no bloqueio da sinalização oncogénica dependente de ALK (304, 305).

Apresenta diversas vantagens em relação aos outros inibidores da tirosina quinase visto que, o lorlatinib, tem uma alta penetração da barreira hematoencefálica, sendo isto benéfico pois a maioria das metástases, antes de iniciar tratamento com o lorlatinib, surgem de uma forma mais comum no cérebro. Por outro lado, apresenta também uma ampla atividade contra mutações secundárias de resistência adquirida durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase de 1ª e 2ª geração (304, 305).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente reportados no tratamento com lorlatinib são a anemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, efeitos no humor, efeitos cognitivos, neuropatia periférica, cefaleias, perturbação na visão, hipertensão, diarreia,

náuseas, vômitos, erupções cutâneas, artralgia, mialgia e aumento de peso, da lípase e da amílase (305).

O lorlatinib está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao lorlatinib ou a qualquer um dos excipientes presentes. O uso concomitante de indutores potentes do CYP3A4/5 (p. ex., rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína e erva de são João) também estão contraindicados uma vez que vão diminuir as concentrações plasmáticas do lorlatinib pois, este, é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 (305).

### **3.17.1.6. Nintedanib**

O nintedanib é um agente antineoplásico, inibidor da tirosina quinase, disponível em cápsulas moles para administração oral. É um inibidor triplo da angiogênese que bloqueia a atividade da quinase nos recetores do VEGF 1-3, nos recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ ) e nos recetores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR 1-3) (307, 308). É indicado no tratamento de CPNPC de tipo histológico de adenocarcinoma, localmente avançado, metastático ou localmente recorrente, em associação com docetaxel, após quimioterapia como primeira linha (308).

O nintedanib liga-se, de forma competitiva, ao local de ligação da adenosina trifosfato nos recetores anteriormente falados. Isto resulta no bloqueio dos sinais intracelulares importantes na proliferação e sobrevivência das células endoteliais e perivasculares (308).

Para além do anteriormente falado, o nintedanib também inibe a proteína tirosina quinase 3 semelhante à Fms, a proteína tirosina quinase específica dos linfócitos e a proteína tirosina quinase proto-oncogene Src (308), que desempenham papéis importantes nas vias de sinalização e processos celulares tais como, a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular, envolvidas no desenvolvimento do cancro (309-311).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente associados à utilização de nintedanib são, neutropenia, incluindo neutropenia febril, perda de apetite, desequilíbrio eletrolítico, neuropatia periférica, hemorragias, diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, aumento da AST, ALT e da fosfatase alcalina no sangue, mucosite, incluindo estomatite, erupções cutâneas e alopecia (308).

Está contraindicado em doentes que apresentam hipersensibilidade ao nintedanib ou a qualquer excipiente presente. Durante a gravidez não é recomendado o uso de nintedanib pois poderá causar danos fetais. Na amamentação também não é recomendado pois poderá ser excretado no leite materno e, por isso, não se pode excluir o risco para o lactente (308).

### **3.17.2. Ramucirumab**

O ramucirumab é um anticorpo monoclonal humano de IgG1, direcionado ao recetor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2), responsável por mediar a angiogênese induzida pelo VEGF (312, 313). É produzido a partir de células de murino por tecnologia de ADN recombinante. É administrado por via intravenosa (313).

É indicado em associação com erlotinib no tratamento de primeira linha de CPNPC metastático com mutações ativadoras do EGFR. Em associação com docetaxel está indicado no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, com progressão da doença após quimioterapia à base de platina (313).

O ramucirumab ao se ligar ao VEGFR-2 vai inibir a ligação deste aos seus ligandos VEGF-A, VEGF-C e VEGF-D, inibindo assim a ativação induzida pelos ligandos e as vias de sinalização a jusante, levando à neutralização da proliferação, migração e inibição das vias de angiogênese envolvidas no desenvolvimento e progressão do cancro (313, 314).

Os efeitos indesejáveis mais comumente associados ao ramucirumab são a trombocitopenia, cefaleias, hipertensão, dor abdominal, diarreia, proteinúria e edema periférico (313).

O ramucirumab está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes. Em doentes com CPNPC, está contraindicado quando há cavitação tumoral ou quando há envolvimento tumoral dos grandes vasos. Não há dados sobre a utilização do ramucirumab durante a gravidez, no entanto como a angiogênese é essencial para a manutenção da gravidez e desenvolvimento fetal, a inibição da angiogênese poderá levar a efeitos indesejáveis para o feto. Durante a amamentação não é recomendado pois não se pode excluir o risco para o lactente caso seja excretado pelo leite materno (313).

### **3.17.3. Amivantamab**

O amivantamab é um anticorpo bi-específico à base de IgG1, humano, direcionado para as mutações EGFR, mais especificamente de inserções no exão 20, e MET. É produzido através de células de ovário de hamster chinês através da tecnologia de ADN recombinante e é administrado por via intravenosa (315, 316).

É indicado no tratamento de primeira linha de CPNPC avançado com mutações de inserção no exão 20 do EGFR, em associação com carboplatina e pemetrexedo. Em monoterapia está indicado no tratamento de CPNPC avançado, com mutações de inserção no exão 20 do EGFR, após falha da terapia à base de platina (316).

O amivantamab liga-se aos domínios extracelulares EGFR e MET, bloqueando as vias de sinalização associadas a estes, ao impedir a ligação dos respetivos ligandos e, promove a degradação do EGFR e MET. Desta forma, vai inibir a proliferação celular e a progressão do tumor. Para além disto, o amivantamab também permite que as células tumorais sejam reconhecidas para destruição pelas células efectoras do sistema imunitário através de citotoxicidade celular dependente de anticorpos e por mecanismo de trogocitose (316, 317).

O amivantamab está associado a diversos efeitos indesejáveis, sendo os mais frequentes reportados a hiperalbuminemia, perda de apetite, hipocalcemia, tonturas, diarreia, vômitos, náuseas, estomatite, obstipação, aumento da AST, ALT e da fosfatase alcalina, erupções cutâneas, toxicidade ungueal, pele seca, prurido, mialgia, edema, fadiga e febre. Também foram reportados com muita frequência reações relacionadas com a perfusão (316).

É contraindicado em doentes que apresentam hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes. A administração de amivantamab durante a gravidez não é recomendado pois, a administração de moléculas inibidoras de EGFR e MET resultaram no aumento de perturbações do desenvolvimento fetal e por isso, de acordo com o mecanismo de ação, o amivantamab pode causar danos fetais quando administrado na mulher grávida. Apesar de não se saber se o amivantamab é ou não excretado pelo leite, não se pode excluir o risco para os lactentes durante a amamentação pois, as IgG são excretadas pelo leite materno (316).

#### **3.17.4. Trastuzumab deruxtecano**

O trastuzumab deruxtecano é um anticorpo-fármaco conjugado constituído por um anticorpo monoclonal humanizado, anti-HER2, do tipo IgG1, produzido a partir de células de ovário de hamster chinês, ligado de forma covalente ao deruxtecano, que é um inibidor da topoisomerase I. É administrado por via intravenosa (318, 319).

É indicado, em monoterapia, no tratamento CPNPC avançado, com mutação ativadora de HER2, após quimioterapia à base de platina, com ou sem imunoterapia (318).

O anticorpo-fármaco liga-se ao HER2, através da porção do anticorpo, e inibe a via de sinalização associada. De seguida sofre internalização e clivagem do ligando intracelular através de enzimas lisossomais que estão reguladas positivamente nas células tumorais. Após a libertação do deruxtecano, como este é permeável à membrana, vai entrar no núcleo e causar danos no ADN e, por sua vez, morte celular por apoptose (318, 320).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente reportados durante a utilização de trastuzumab deruxtecano são infecções das vias respiratórias superiores, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, hipocaliemia, perda de apetite, cefaleias, tonturas, doença pulmonar intersticial, dispneia, tosse, epistaxe, náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, dor abdominal, estomatite, dispepsia, alopecia, aumento das transaminases, dor musculoesquelética, fadiga, febre, diminuição da fração de ejeção e perda de peso (318).

O trastuzumab deruxtecano é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes. Não é recomendado durante a gravidez uma vez que, o trastuzumab pode causar lesões fetais e o deruxtecano é suspeito de causar lesão embriofetal devido ao seu mecanismo de ação. Na amamentação não é recomendado também, apesar de não se saber ao certo se é ou não excretado pelo leite materno. No entanto, não se pode excluir o potencial risco para os lactentes pois as IgG são excretadas pelo leite materno (318).

### **3.18. Novas abordagens terapêuticas**

#### **3.18.1. Vacinação**

Embora existam diversas estratégias para o tratamento do cancro do pulmão, continua a existir uma necessidade urgente de estratégias novas que sejam eficazes na cura ou tratamento do cancro, em especial em cancros em estágios avançados (20).

Um conjunto de vacinas estão a ser investigadas, tendo estas como função iniciar ou amplificar respostas imunes antitumorais adaptativas eficientes, ao introduzir antígenos tumorais, de forma a estimular o sistema imunológico do hospedeiro. Resultando na geração de respostas efetoras específicas, sem que sejam atingidas células não malignas. Esta estratégia demonstra ser importante visto que, a perda de imunidade antitumoral está associada à evolução dos tumores (20, 321).

As vacinas mais investigadas atualmente são classificadas como vacinas específicas de antígenos (vacinas de peptídeo/proteínas, vacinas de ADN e vacinas baseadas em vetores) ou vacinas de células inteiras (vacinas alogénicas e vacinas de células dendríticas) (20).

Estas vacinas apresentam algumas vantagens na sua utilização. No entanto ainda apresentam benefícios clínicos muito limitados, enfrentado ainda vários desafios para melhorar a imunogenicidade (20, 322).

As vacinas específicas de peptídeos/ proteínas são projetadas com base nos epítomos dos antígenos associados ao tumor ou a antígenos específicos de tumor, com capacidade de desencadear respostas imunes humorais e celulares. Para este tipo de vacina ser eficaz, deve ter múltiplos peptídeos, derivados de diferentes antígenos, para proporcionar a resposta de células T CD8+ e de células T CD4+ de forma a ativar, respectivamente, a imunidade antitumoral dos linfócitos T citotóxicos, através da via de apresentação de antígenos e, para ativar células T auxiliares, que mantêm as funções efetoras dos linfócitos T citotóxicos. As vacinas baseada em peptídeos apresentam algumas vantagens em relação a outros tipos de vacinas tais como a segurança, a facilidade de produção e a capacidade de indução de células T (323).

As vacinas de ADN são baseadas na inserção de um plasmídeo numa célula hospedeira. Esse plasmídeo é constituído por uma sequência de ADN específica, que codifica um antígeno tumoral ou moléculas imunoestimulatórias, com capacidade de provocar uma resposta imunológica específica. Esta vai expressar o antígeno alvo e este, vai ser apresentado aos linfócitos através do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II, resultando numa imunidade humoral e na ativação de células T CD4+ e CD8+. Esta vacinação apresenta várias vantagens como a possibilidade de codificar múltiplos antígenos, a capacidade de indução da imunidade celular e humoral e boa estabilidade, segurança e facilidade de fabrico (20, 324).

As vacinas baseadas em vetores são desenvolvidas a partir da manipulação de bactérias, vírus, leveduras ou outras estruturas que sejam especializadas na expressão de qualquer antígeno recombinante (20). Nas vacinas baseadas em vetores virais, os vírus recombinantes vão infectar células apresentadoras de antígenos e vão fazer com que estas expressem os antígenos tumorais. Estes vão ser apresentados ao sistema imunológico, mais especificamente a linfócitos T citotóxicos, que têm como alvo as células tumorais que expressam os antígenos tumorais codificados no vetor da vacina. Esta vacina apresenta a vantagem de ser mais facilmente produzida em comparação com as vacinas dendríticas ou de células inteiras e tem uma maior facilidade em purificar e armazenar. No entanto, uma das desvantagens é a possibilidade do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, pelo hospedeiro, contra o próprio vetor, sendo esta uma limitação para o seu uso contínuo (325).

As vacinas baseadas em células dendríticas permitem ajudar as células imunes a identificar antígenos tumorais e células cancerígenas alvo (20). As células dendríticas são extraídas dos pacientes com cancro e são manipuladas. Estas são internalizadas com antígenos associados a tumores e são novamente administrados no paciente (326, 327).

As células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos que vão processar e apresentar esses antígenos, através do MHC I e II, ao sistema imunitário inato e adaptativo (327, 328). Por esta razão são realizadas vacinas à base de células dendríticas pois, podem levar a que ocorra uma resposta por parte das células T específicas do antígeno apresentado a estas (20).

É sugerido que a vacinação com células dendríticas demonstra um aumento da sobrevivência dos pacientes, no entanto, a sua tolerância imunológica, a vida útil, que é fraca e limitada, e o processo de produção, necessitam ainda de ser estudados (20).

As vacinas alogénicas são compostas por linhas de células cancerígenas modificadas, que servem como uma fonte de antígenos associados ao tumor, colhidas de um paciente e administradas noutro paciente que apresente o mesmo tipo de tumor. Essas células tumorais que são injetadas são seguras pois não têm capacidade de se replicar e expressam naturalmente antígenos associados ao tumor que, permitem que ocorra o início de uma resposta imune específica antitumoral (20, 329).

No entanto, os ensaios clínicos realizados não demonstraram os resultados pretendidos. O facto de não haver um benefício clínico significativo, é explicado pela heterogeneidade inter e intratumoral existente, devido à imunossupressão induzida pelo tumor e pelo facto de as linhas celulares usadas poderem não apresentar as características antigénicas do tumor. Consequentemente, é necessário uma melhor análise do transcriptoma do cancro para a seleção de antígenos e um combate à imunossupressão, que pode ser efetuado em conjunto com a administração das vacinas. Sendo com isto, esperado uma maior eficácia terapêutica no futuro (20, 329).

### **3.18.2. Terapia celular adotiva**

Apesar das terapias direcionadas e imunoterapia tenham demonstrado melhorias na sobrevivência dos pacientes com doenças oncológicas, uma grande parte desses pacientes ainda apresentam progressão da doença. A terapia celular adotiva poderá vir a fornecer uma opção de tratamento para esses pacientes (330).

A terapia celular adotiva é uma estratégia antitumoral, baseada no uso de células imunes reativas a tumores, dos próprios pacientes, para fortalecer a imunidade antitumoral destas *ex vivo* e, de seguida, administrá-las novamente aos pacientes, de forma que estas reconheçam e eliminem as células cancerígenas (20, 331).

O tratamento do cancro baseado nesta terapia é composto por três etapas. Inicialmente é feita a coleta de células imunes do sangue periférico ou dos tecidos tumorais, do paciente. Depois estas são modificadas e/ou expandidas em *ex vivo*, de forma a aumentar a atividade antitumoral e, por fim, são administradas novamente nos pacientes (331).

Existem diversas terapias celulares adotivas que podem ser usadas no cancro do pulmão, tais como a terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T), terapia com receptores de células T (TCR-T) e terapia com linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). No entanto, ainda é necessário que sejam ultrapassados diversos obstáculos para que estas terapias sejam eficazes (20, 330).

A terapia com células CAR-T demonstrou resultados promissores no tratamento contra tumores hematológicos (332). Devido a esse sucesso, aumentou-se os esforços na pesquisa desses benefícios clínicos a favor do cancro do pulmão (20), de forma a que esta terapia seja otimizada e que se reduza os efeitos indesejáveis associados (333).

As células CAR-T são criadas através de engenharia genética, a partir de células T autólogas ou alogénicas. Estas são modificadas e amplificadas *in vitro*. Os receptores das células T são modificados de forma a permitir que este consiga reconhecer e ligar-se aos antígenos extracelulares das células cancerígenas. Assim é promovida a transdução de sinal intracelular, contribuindo para a melhoria da especificidade, atividade, proliferação e longevidade das células T (20, 331, 334).

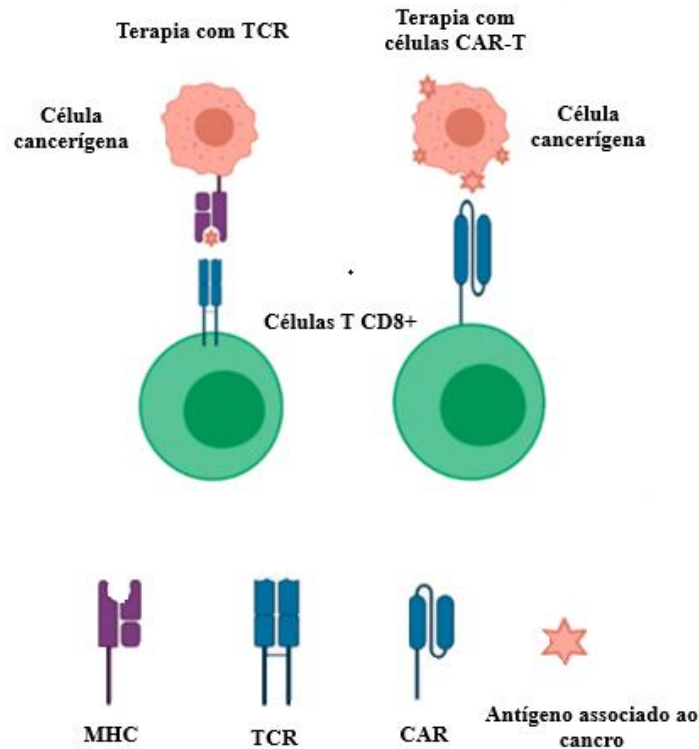
Apesar da utilização da terapia com células CAR-T no cancro do pulmão ainda estar nas suas fases iniciais, para que esta seja implementada, é necessário superar diversos desafios, que requerem abordagens inovadoras (20). Sendo importante lidar com a toxicidade associada à terapia, escape de antígenos, heterogeneidade dos antígenos, proliferação e infiltração reduzidas de células CAR-T no microambiente tumoral (20, 335).

O uso atual de inteligência artificial permite ajudar os cientistas na projeção de novos receptores sintéticos, através da análise de dados e no design da biologia sintética de uma forma mais rápida (20).

A terapia TCR envolve o mecanismo inato das células T de forma a atingir antígenos tumorais. Em *ex vivo* é realizada a modificação genética das células T com o objetivo de estas expressarem receptores que sejam capazes de identificar antígenos específicos apresentados por células cancerígenas e permitir a destruição dessas (20, 331).

Em comparação com as células CAR-T, que usam fragmentos de anticorpos para identificar diretamente antígenos, independentemente do MHC, o TCR apenas reconhece e liga-se a peptídeos oncogénicos, que são apresentados pelo MHC na superfície das células

tumorais ou de células apresentadoras de antígenos, tal como é sugerido na **Figura 3.8**. Sendo depois então, desencadeado uma resposta imune contra essas células tumorais (20, 336, 337).



**Figura 3.8.** Terapia TCR vs terapia com células CAR-T. Adaptado de (338).

Foram realizadas diversas investigações *in vitro* e *in vivo*, que demonstraram haver eficácia antitumoral na terapia TCR contra o cancro do pulmão (20).

Todavia, um dos desafios desta terapia é a heterogeneidade da expressão do antígeno, que tem como consequência provocar efeitos indesejáveis inesperados e graves, de uma forma frequente, ao ter como alvo antígenos de tecidos normais (331).

Outra etapa crítica na terapia TCR que vai determinar a eficácia desta, é a engenharia do TCR que está por detrás. Pois erros nesta pode levar a que haja alteração da eficácia do tratamento e até mesmo causar toxicidade ao paciente (331).

Apesar da terapia TCR ter demonstrado eficácia no tratamento de cancros hematológicos, a eficácia desta em tumores sólidos ainda é limitada. Sendo por isso necessário mais estudos e estratégias para que seja melhorada a eficácia no cancro do pulmão, tais como

identificar outros novos antígenos tumorais e realizar mais estudos de potencial sinergia com outros tratamentos de cancro como, imunoterapia, radioterapia e quimioterapia (20, 331).

Os TIL naturalmente atingem as células tumorais. No entanto, as células tumorais conseguem evitar essa resposta imune. A terapia TIL inicia pela ressecção do tumor, que é constituído por linfócitos infiltrantes. É feito o isolamento dos linfócitos e, em *ex vivo* são submetidos a IL-2 recombinante, que promove a proliferação, ativação e atividade antitumoral dos TIL. Depois são novamente administrados no paciente, onde podem proliferar, reconhecer células tumorais e, por sua vez, destruí-las. Esta terapia é estudada em tumores sólidos, tal como o cancro do pulmão (20, 331).

A terapia com TIL apresenta algumas vantagens tais como, ser composto por células T com múltiplos clones de recetores capazes de reconhecer variados antígenos tumorais e, por essa razão, ter uma maior eficácia no que diz respeito à heterogeneidade tumoral, o que não acontece nas terapias com células CAR-T e TCR. Para além desta vantagem, apresenta também uma menor toxicidade em comparação com as outras terapias adotivas onde estas, podem apresentar reatividade com antígenos de tecidos normais (339).

Apesar desta terapia ter demonstrado resultados promissores, apresenta ainda limitações como o tempo moroso no processo de preparação da terapia TIL (331). Sendo necessário ainda algumas melhorias para tornar o processo de produção padronizado e estável, adaptado a cada paciente, de acordo com as características que tumor apresenta, sem que seja aumentado muito o tempo do processo (339).

### **3.18.3. Vírus oncolíticos**

A aplicação clínica de vírus oncolíticos na indução da inflamação num microambiente tumoral, onde permite que o sistema imunológico detete e tenha atividade antitumoral, tem demonstrado ser uma abordagem viável. Estando a ser determinada a aplicação e a eficácia do uso destes vírus oncogénicos, geneticamente modificados, na investigação contra o cancro do pulmão (20).

Os vírus oncolíticos, são vírus geneticamente modificados que têm como função identificar, infectar e lisar, seletivamente, diversos tumores, de forma a reduzir a toxicidade e reduzir o desenvolvimento do tumor (20, 340).

Podem atuar diretamente nas células cancerígenas ou podem ser modificados geneticamente para reconhecerem alvos específicos, como fatores de transcrição nuclear, que são exibidas pelas células tumorais (20, 341).

Os vírus oncolíticos são capazes de estimular respostas imunes adaptativas contra células tumorais. A lise celular provocada pelos vírus resulta na liberação de antígenos associados a tumores, padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) no microambiente tumoral. Estes são reconhecidos pelo sistema imunitário e responsáveis pela indução da resposta antitumoral (342, 343).

Alguns exemplos de vírus oncolíticos investigados, *in vitro*, como potenciais terapêuticos no CPNPC são o vírus Herpes Simplex-1, Coxsackievirus B23, vírus Vaccinia, adenovírus, entre outros (20).

Esta terapia com vírus oncolíticos apresenta também alguns desafios dos quais são as barreiras à disseminação viral e a penetração tumoral (20). A administração é um dos grandes obstáculos visto que, a administração sistêmica leva à rápida eliminação dos vírus pelo sistema imunológico e, a administração intratumoral, nem sempre é possível devido ao tipo de tumor, que podem ser inacessíveis ou metastáticos. O microambiente tumoral e a imunidade pré-existente podem inibir ainda mais a disseminação e replicação viral. Por outro lado, o próprio tumor pode adquirir mecanismos de resistência, o que reduz a eficácia da terapêutica. Para além destes desafios, a segurança também é uma preocupação pois, a ativação imunológica que é desencadeada pelos vírus oncolíticos pode resultar numa resposta inflamatória excessiva que pode ser prejudicial e, até mesmo fatal. O processo de produção também pode ser um problema pois, é necessário garantir que os vírus são seguros e eficazes, o que torna o processo demorado e caro (343).

#### **3.18.4. Nanomedicina**

A nanotecnologia tem vindo a demonstrar ser útil na terapêutica imunológica contra o cancro. A imunoterapia, apesar de ter vindo a demonstrar resultados benéficos no combate ao cancro, a baixa solubilidade em água, maus perfis farmacocinéticos, que levam a uma má absorção e, por sua vez, a uma baixa biodisponibilidade, e distribuição pouco específica que resulta na toxicidade sistêmica, são desafios que ainda se continua a enfrentar (20).

As nanopartículas surgiram de forma a melhorar os sistemas de transporte dos medicamentos, ao permitir a liberação direcionada e controlada, tendo como resultado, o aumento da eficácia e redução dos efeitos indesejáveis das terapias (344).

No entanto, é essencial que seja investigada a toxicidade *in vivo* e a biodisponibilidade das nanopartículas (344).

Foram realizados diversos ensaios clínicos para determinar a eficácia e segurança dos nanomateriais na imunoterapia no cancro do pulmão. Os ensaios de fase III, onde utilizaram lipossomas como sistemas de transporte, demonstraram uma melhoria na sobrevida global (20).

### 3.18.5. Imunoterapia

Alguns ensaios clínicos estão em andamento para avaliar a aplicação de novos fármacos e fármacos já existentes, no tratamento do CPNPC de estágios iniciais e localmente avançado (**Quadro 3.9.**) e no tratamento do CPPC (**Quadro 3.10.**). Nos ensaios clínicos, são comparados os resultados de diversos fármacos/tratamentos com placebo ou com o tratamento padrão. Nos quadros seguintes, são enumerados alguns desses ensaios, de fase III, de acordo com o tipo histológico de cancro do pulmão e o respetivo estágio (20).

**Quadro 3.9.** Exemplos de ensaios clínicos de fase III no CPNPC de estágios iniciais e localmente avançado. Adaptado de (20).

Ensaio clínico de fase III do CPNPC				
Estágio	Ensaio	Fármaco/tratamento	Vs	Tratamento padrão
IB-III A	CheckMate 816	Nivolumab + Ipilimumab	Vs	Quimioterapia padrão
	ANVIL	Nivolumab	Vs	Observação
	IMpower010	Atezolizumab	Vs	Tratamento de suporte
	BR-31	Durvalumab	Vs	Placebo
	PEARLS	Pembrolizumab	Vs	Placebo
III A/B Irressecável	RTOG3505	Nivolumab + quimioterapia	Vs	Placebo

**Quadro 3.10.** Exemplos de ensaios clínicos de fase III no CPPC. Adaptado de (20).

Ensaio clínico de fase III no CPPC				
Estágio	Ensaio	Fármaco/tratamento	Vs	Tratamento padrão
Extensivo	NCT03066778	Pembrolizumab + Platina + Etoposido	Vs	Placebo + Platina + Etoposido
Extensivo – terapia de manutenção	RAPTOR	Atezolizumab	Vs	Atezolizumab + Radioterapia



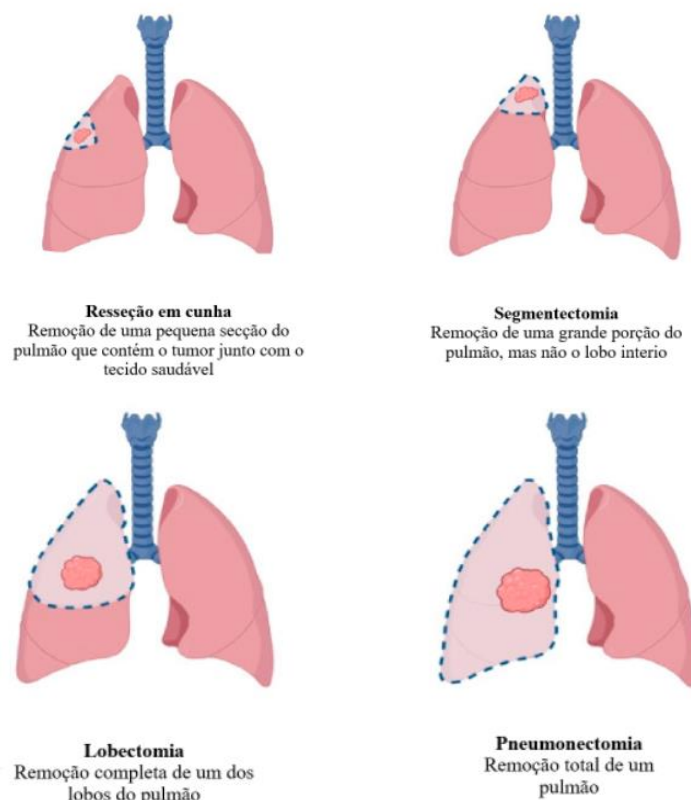
## 4. Medidas não farmacológicas

### 4.1. Cirurgia

A cirurgia oncológica desempenha um papel fundamental no diagnóstico, estadiamento e tratamento de estágios iniciais de CPNPC e do CPPC (345, 346). Sendo também importante para aliviar sintomas em condições paliativas, de forma a continuar a melhorar a qualidade de vida dos pacientes (347).

A cirurgia com intenção curativa, é o tratamento principal em pacientes com CPNPC, em estágio I-IIIa (347, 348). No CPPC, apenas uma minoria dos pacientes são qualificados para a cirurgia (42), sendo apenas recomendada nos estágios I-II (349).

Existem diversas abordagens cirúrgicas para o cancro do pulmão que incluem a cirurgia toracoscópica assistida por vídeo, cirurgia toracoscópica assistida por robótica ou cirurgia aberta tradicional. A ressecção do pulmão pode ser feita de diferentes maneiras, sendo essas a ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia e pneumonectomia, descritas na **Figura 4.1.** (350).



**Figura 4.1.** Técnicas de ressecção pulmonar. Adaptado de (350).

Antes de iniciar qualquer procedimento cirúrgico, é necessário uma avaliação pré-operatória objetiva, uma vez que a ressecção pulmonar é uma cirurgia de alto risco, mesmo em pacientes saudáveis. A dependência de ventilador no pós-operatório e o impacto das comorbilidade presentes necessitam de ser compreendidos (351).

Inicialmente são recomendadas avaliações da mecânica respiratória, através da espirometria, a qual é estabelecida a capacidade vital forçada e o volume expirado forçado, e avaliações da função do parênquima pulmonar, onde é determinada a capacidade de difusão de monóxido de carbono no pulmão. Se os resultados dos testes feitos anteriormente não forem favoráveis, há necessidade de se realizar mais testes, tais como o teste de caminhada de seis minutos, teste de subida de escada e teste de caminhada de vaivém. Se ainda assim, não apresentarem os resultados necessários para serem submetidos à cirurgia ou, para pacientes que apresentam alto risco cardíaco, devem ser submetidos a testes de exercício cardiopulmonar (351).

As opções cirúrgicas são estabelecidas de acordo com o tipo histológico do cancro do pulmão e o estágio a que se encontra. A lobectomia é a ressecção cirúrgica de padrão utilizada no CPNPC de estágio I. No entanto, a segmentectomia é indicada quando há um tumor com opacidade em vidro fosco puro inferior a 2 centímetros, um AIS com tamanho inferior a 2 centímetros, um AMI ou um adenocarcinoma invasivo inferior a 2 centímetros, com margens esperadas superiores a 1 centímetro (347).

A opacidade em vidro fosco é definida como uma área de atenuação nebulosa com vasos sanguíneos e estruturas brônquicas visíveis, que surgem na tomografia computadorizada, normalmente associados a adenocarcinomas, podendo também estar presentes noutras situações pulmonares (350).

Para os estágio IIA e IIB do CPNPC, é recomendada uma ressecção anatómica e oncológica tal como a, lobectomia, bilobectomia ou pneumonectomia com dissecação completa dos linfonodos (347).

No estágio III do CPNPC, realiza-se, preferencialmente a ressecção em *sleeve*, lobectomia ou bilobectomia, de forma a evitar a pneumonectomia (352). A ressecção em *sleeve*, é definida como uma excisão circunferencial de uma parte do brônquio e/ou dos vasos pulmonares durante a ressecção do parênquima pulmonar (353).

No CPPC, a ressecção cirúrgica preferível é a lobectomia com dissecação dos linfonodos mediastinais, uma vez que demonstrou ter um maior benefício na sobrevivência dos pacientes, em relação a outros procedimentos cirúrgicos (354).

Para além da cirurgia ser utilizada como tratamento, também é importante no diagnóstico e no tratamento de sintomas. Nos pacientes paliativos, com dispneia provocado por um derrame pleural maligno, a cirurgia é benéfica para aliviar e melhorar o conforto dos pacientes (347).

Quando a ressecção com intenção curativa não é possível, a cirurgia tem como papel, nestes casos, de fornecer um diagnóstico preciso com base na histologia e características biomoleculares, de forma a permitir um tratamento personalizado (347).

Quando a ressecção com intenção curativa é possível, esta apresenta diversas vantagens tais como, a diminuição da morbilidade, diminuição do tempo que o paciente fica internado, permitindo que seja feito um atendimento ambulatorio, possibilitando uma maior recuperação e sobrevivência (347).

## **4.2. Radioterapia**

Para aqueles pacientes que apresentam comorbilidades significativas, cardíacas, pulmonares ou outras, que tornam a ressecção cirúrgica contraindicada ou, pacientes que não aceitam ser operados, a radioterapia é considerada o tratamento padrão (355, 356).

A radioterapia estereotáxica corporal tornou-se um dos tratamentos padrão para o CPNPC em estágio inicial, sendo recomendada em pacientes inoperáveis, que não toleram a cirurgia devido ao estado de saúde, idade avançada ou que recusam ser operados (357, 358).

Esta género de radioterapia demonstrou ser segura e eficaz em pacientes idosos que não foram qualificados para cirurgia, melhorando a sobrevivência e a qualidade de vida destes (358).

Contudo, em altas doses, pode ser perigosa em tumores que estão localizados centralmente. Podendo induzir toxicidade nos órgãos adjacentes, tais como nas estruturas cardíaca, esofágica, traqueais e brônquicas. Sendo a localização do tumor um fator significativo nesta abordagem terapêutica (357, 358).

Por essa razão, a dose pode ser reduzida ou diminuída a doses fracionadas, mas utilizando um maior número dessas frações, sendo esta última, denominada de radioterapia hipofracionada acelerada. Sendo esta considerada uma alternativa razoável para tratar tumores centrais (357).

A radioterapia pós-operatória deve ser apenas indicada em pacientes que apresentam um PS 0-1, envolvimento dos linfonodos mediastinais e/ou ressecção incompleta (359).

No CPPC de estágio limitado, a quimiorradioterapia concomitante é considerada o tratamento padrão. Como o CPPC é caracterizado pelo rápido crescimento, disseminação precoce e sensibilidade à quimioterapia e radioterapia, o tratamento base é a quimioterapia e, a radioterapia torácica, que tem vindo a demonstrar uma melhoria nos resultados. A quimiorradioterapia concomitante e a quimiorradioterapia sequencial apresentam a mesma eficácia, no entanto, a primeira apresenta uma maior toxicidade, tendo a última uma maior tolerância em pacientes com CPPC de estágio limitado, N3. Na quimiorradioterapia concomitante, a radioterapia torácica é realizada durante os ciclos de quimioterapia, sendo feito no início do segundo ou terceiro ciclos. Na quimiorradioterapia sequencial, a radioterapia torácica é realizada após os 4 ciclos de quimioterapia (360).

Como no CPPC há uma probabilidade de vir a desenvolver metástases cerebrais, a irradiação profilática craniana foi estabelecida para os pacientes que apresentam uma resposta ao tratamento inicial (361, 362). Está implicada na prevenção da disseminação precoce de metástases cerebrais pois, nem todos os fármacos usados na quimioterapia conseguem atravessar a barreira hematoencefálica (363).

No entanto, a irradiação profilática craniana está associada a diversos efeitos indesejáveis, tais como a alopecia, náuseas, vômitos, perda de apetite, fadiga e neurotoxicidade, incluindo o declínio da função neurocognitiva (361). Em indivíduos idosos, a neurotoxicidade é uma preocupação particular, sendo importante uma vigilância ativa através de ressonância magnética (362).

### **4.3. Cessação tabágica**

O tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento do cancro do pulmão (14). A prática de fumar durante o tratamento do cancro do pulmão está associada a uma maior ocorrência de sintomas mais graves, maior probabilidade de vir a desenvolver outro tumor primário, redução da taxa de sobrevivência e da qualidade de vida. Durante o pós-operatório, também está associado a diversos problemas tais como, embolias pulmonares, infeções, má cicatrização, entre outros (364, 365).

O fumo do tabaco promove o crescimento, progressão e disseminação do tumor e, por outro lado diminui a eficácia e a tolerância à radiação e à terapia sistémica (366). Os hidrocarbonetos aromáticos, presentes no fumo do tabaco, podem induzir as enzimas responsáveis por metabolizar determinados fármacos utilizados nas terapias sistémicas no cancro do pulmão, como o citocromo P450 e isoformas da família glucuronil transferase,

resultando na metabolização mais acelerada desses fármacos e, por sua vez, na alteração da eficácia e toxicidade das terapias (196).

Os pacientes que continuam a fumar durante e após o tratamento apresentam uma taxa de sobrevivência menor do que os pacientes que param de fumar (367).

A cessação tabágica melhora o PS, aumenta a sobrevivência, reduz o risco de complicações pós cirurgia e aumenta a qualidade de vida nos pacientes diagnosticados com cancro do pulmão (42, 365). Sendo por isso necessário, um foco maior na cessação tabágica e na sua promoção, que podem ter como resultado, um aumento da motivação dos pacientes para o fazer (368).



## 5. Conclusões

A mortalidade e a incidência/prevalência que o cancro do pulmão representa no mundo, demonstra a importância e necessidade de haver um contínuo estudo e investimento nesta área, não só a nível terapêutico, mas também a nível social, visto que esta doença oncológica está diretamente relacionada, em grande proporção, a fatores de risco ambientais e ocupacionais, maioritariamente o tabagismo. Sendo por isso possível, através de medidas governamentais, prevenir e reduzir a exposição a alguns fatores de risco que estão por de trás desta patologia.

Os sintomas que este tumor apresenta são quase impercetíveis, sendo estes muito generalizados. Isto, leva a que sejam feitos diagnósticos tardios, onde os pacientes já apresentam metástases, correspondendo a um mau prognóstico.

Neste sentido, é importante que seja realizado um diagnóstico precoce e assertivo, de forma a minimizar a evolução do cancro. Este permite que seja determinada a terapêutica mais indicada, estando esta confinada apenas a terapia local, como a cirurgia e radioterapia, ou a terapia sistémica, tal como a quimioterapia (p. ex., derivados da platina, taxanos e pemetrexedo), imunoterapia (p. ex., pembrolizumab, atezolizumab e ipilimumab) ou terapia direcionada (p. ex., osimertinib, afatinib e alectinib), de acordo com o tipo histológico e molecular.

Salienta-se que os fármacos não estão isentos da ocorrência de efeitos indesejáveis, podendo estar associados a nefrotoxicidade, ototoxicidade e mielossupressão, frequentemente observados na terapêutica com derivados de platina, associados a alopecia e efeitos gastrointestinais, como pode ocorrer no tratamento com taxanos ou associados a reações imunomediadas, que podem surgir na imunoterapia.

Apesar de já existir uma variedade de estratégias utilizadas no tratamento do cancro do pulmão, continua a ser necessário novas abordagens para melhorar a eficácia dos tratamentos e ter como resultados, a melhoria da qualidade de vida ou até mesmo a cura dos doentes.

Alguns ensaios clínicos estão a investigar o uso de vacinas (p. ex., vacinas específicas de antígenos), de vírus oncolíticos, de terapia celular adotiva (p. ex., CAR-T) e o uso de anticorpos monoclonais (p. ex., associação de anticorpos monoclonais), que ainda necessitam de mais estudos de forma a melhorar a sua eficácia e segurança. Para além disso, é importante entender o papel sinérgico destas novas abordagens com as terapias já existentes.

A complexidade que está por detrás do cancro do pulmão advém da elevada heterogeneidade molecular que apresenta, acabando por tornar complexo os algoritmos de tratamento que estão envolvidos.

Em suma, um maior conhecimento sobre esta doença oncológica e a determinação de novos biomarcadores, são importantes para implementar novas terapêuticas, que tenham como resultado a sobrevida e a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

## Referências bibliográficas

1. Cancer. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [10-03-2024]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1).
2. Yin W, Wang J, Jiang L, Kang YJ. Cancer and stem cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021;246(16):1791-801.
3. Hasan MR, Fatemi MI, Khan MM, Kaur M, Zaguia A. Comparative Analysis of Skin Cancer (Benign vs. Malignant) Detection Using Convolutional Neural Networks. *J Healthc Eng*. 2021;2021:1–17.
4. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-22.
5. Jassim A, Rahrman EP, Simons BD, Gilbertson RJ. Cancers make their own luck: Theories of cancer origins. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(10):710-24.
6. Christiansen K, Buswell L, Fadelu T. A Systematic Review of Patient Education Strategies for Oncology Patients in Low- and Middle-Income Countries. *Oncologist*. 2023;28(1):2-11.
7. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: Current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(9):624-39.
8. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females-sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: A narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2024;13(1):163-78.
9. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(8):e32899.
10. Petty WJ, Paz-Ares L. Emerging Strategies for the Treatment of Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2023;9(3):419-29.
11. Deb D, Moore AC, Roy UB. The 2021 Global Lung Cancer Therapy Landscape. *J Thorac Oncol*. 2022;17(7):931-6.
12. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med*. 2020;117(4):375-9.
13. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;148:102895.
14. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(10):1563-79.

15. Shehata SA, Toraih EA, Ismail EA, Hagraas AM, Elmorsy E, Fawzy MS. Vaping, Environmental Toxicants Exposure, and Lung Cancer Risk. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4525.
16. Ning J, Ge T, Jiang M, Jia K, Wang L, Li W, *et al*. Early diagnosis of lung cancer: Which is the optimal choice? *Aging (Albany NY)*. 2021;13(4):6214–27.
17. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(49):809-20.
18. Li W, Liu J-B, Hou L-K, Yu F, Zhang J, Wu W, *et al*. Liquid biopsy in lung cancer: Significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(1):25.
19. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8661.
20. 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.
21. Boesch M, Baty F, Rassouli F, Kowatsch T, Joerger M, Früh M, *et al*. Non-pharmaceutical interventions to optimize cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2023;12(1).
22. 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.
23. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4705.
24. 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*. 2021;71(3):209-49.
25. Cali E, Miao E, Tang K, Chiu G, Cheng H. Lung Cancer in Never Smokers: Delving into Epidemiology, Genomic and Immune Landscape, Prognosis, Treatment, and Screening. *Lung* 2023;201(6):521–9.
26. Sharma R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050. *Int J Clin Oncol*. 2022;27:665–75.
27. Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, Memeo L, Wang X, Kong CY, *et al*. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol*. 2022;18(1).

28. Cancer today - Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022, World Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [27-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=2&populations=900](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=2&populations=900).
29. Cancer Today- Absolute numbers, Incidence, Males, in 2022, World Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [27-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=1&populations=900](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=1&populations=900).
30. Cancer Today - Absolute numbers, Mortality, Females, in 2022. World Geneva, Switzerland World Health Organization; 2022. [27-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=2&populations=900](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=2&populations=900).
31. Cancer Today - Absolute numbers, Mortality, Males, in 2022, World Geneva, Switzerland World Health Organization; 2022. [27-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=2&populations=900](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=2&populations=900).
32. Inoue C, Miki Y, Suzuki T. New Perspectives on Sex Steroid Hormones Signaling in Cancer-Associated Fibroblasts of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3620.
33. Cancer Today - Absolute numbers, Incidence, Males, in 2022, Europe Geneva, Switzerland World Health Organization; 2022. [27-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=1&populations=908](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=1&populations=908).
34. Cancer Today - Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022, Europe Geneva, Switzerland World Health Organization; 2022. [28-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=2&populations=908](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=2&populations=908).
35. Cancer Today - Absolute numbers, Mortality, Males, in 2022, Europe Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [28-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=1&populations=908](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=1&populations=908).

36. Cancer Today - Absolute numbers, Mortality, Females, in 2022, Europe Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [28-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=2&populations=908](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=2&populations=908).
37. Cancer Today - Absolute numbers, Incidence, Males, in 2022, Portugal Geneva, Switzerland World Health Organization; 2022. [28-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=1&populations=620](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=1&populations=620).
38. Cancer Today - Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022, Portugal Geneva, Switzerland World Health Organization; 2022. [28-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=1&populations=620](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=1&populations=620).
39. Guerreiro T, Forjaz G, Antunes L, Bastos J, Mayer A, Aguiar P, *et al.* Lung cancer survival and sex-specific patterns in Portugal: A population-based analysis. *Pulmonology*. 2021;29:S70-S9.
40. Cancer Today - Absolute numbers, Mortality, Males, in 2022, Portugal Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [28-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=1&populations=620](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=1&populations=620).
41. Cancer Today - Absolute numbers, Mortality, Females, in 2022, Portugal Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [28-06-2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group\\_populations=1&sort\\_by=value0&key=total&sexes=2&populations=620](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=1&mode=cancer&group_populations=1&sort_by=value0&key=total&sexes=2&populations=620).
42. Dingemans A-MC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, *et al.* Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(7):839-53.
43. Shanbari NA, Alharthi A, Bakry SM, Alzahrani M, Alhijji MM, Mirza HA, *et al.* Knowledge of Cancer Genetics and the Importance of Genetic Testing: A Public Health Study. *Cureus* 2023;15(8).
44. Zhou J, Zhou XA, Zhang N, Wang J. Evolving insights: how DNA repair pathways impact cancer evolution. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):805–27.
45. Hung M, Mustafa A. Cancer care. Netherlands: International Pharmaceutical Federation; 2022.

46. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Res.* 2023;21(11):1142–7.
47. Lung cancer. Geneva, Switzerland World Health Organization; 2023. [30-06-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>.
48. Jamal-Hanjani M, Quezada SA, Larkin J, Swanton C. Translational Implications of Tumor Heterogeneity. *Clin Cancer Res.* 2015;21(6):1258-66.
49. Marino FZ, Bianco R, Accardo M, Ronchi A, Cozzolino I, Morgillo F, *et al.* Molecular heterogeneity in lung cancer: From mechanisms of origin to clinical implications. *Int J Med Sci.* 2019;16(7):981-9.
50. Varella-Garcia M. Chromosomal and genomic changes in lung cancer. *Cell Adh Migr.* 2010;4(1):100-6.
51. Solta A, Ernhofer B, Boettiger K, Megyesfalvi Z, Heeke S, Hoda MA, *et al.* Small cells – big issues: Biological implications and preclinical advancements in small cell lung cancer. *Mol Cancer.* 2024;23(1):41.
52. Rock JR, Randell SH, Hogan BLM. Airway basal stem cells: A perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling. *Dis Model Mech.* 2010;3(9-10):545-56.
53. Kawakita N, Toba H, Miyoshi K, Sakamoto S, Matsumoto D, Takashima M, *et al.* Bronchioalveolar stem cells derived from mouse-induced pluripotent stem cells promote airway epithelium regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1).
54. Rock JR, Hogan BLM. Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27(1):493-512.
55. Seguin L, Durandy M, Feral CC. Lung Adenocarcinoma Tumor Origin: A Guide for Personalized Medicine. *Cancers.* 2022;14(7):1759.
56. Sutherland KD, Proost N, Brouns I, Adriaensen D, Song J-Y, Berns A. Cell of origin of small cell lung cancer: Inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell.* 2011;19(6):754-64.
57. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4).
58. Reynolds SD, Malkinson AM. Clara cell: Progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(1):1-4.
59. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(6):419-35.
60. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. *Lab Invest.* 2006;86(5):425-44.

61. Hogan BLM, Barkauskas CE, Chapman HA, Epstein JA, Jain R, Hsia CCW, *et al.* Repair and Regeneration of the Respiratory System: Complexity, Plasticity, and Mechanisms of Lung Stem Cell Function. *Cell Stem Cell*. 2014;15(2):123-38.
62. Jones-Freeman B, Starkey MR. Bronchioalveolar stem cells in lung repair, regeneration and disease. *J Pathol*. 2020;252(3):219-26.
63. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*. 2017;7(193).
64. Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, Whetton AD. Molecular histology of lung cancer: From targets to treatments. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(4):361-75.
65. Zhang H, Guo L, Chen J. Rationale for Lung Adenocarcinoma Prevention and Drug Development Based on Molecular Biology During Carcinogenesis. *Onco Targets Ther*. 2020;13:3085–91.
66. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
67. Sucony L, Rassi DM, Barker AP, McCaughan FM, Rintoul RC. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102237.
68. Iwata H. Adenocarcinoma containing lepidic growth. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):E1050–E2.
69. Jones KD. Whence lepidic?: The history of a Canadian neologism. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(2):1822-4.
70. Kuhn E, Morbini P, Cancellieri A, Damiani S, Cavazza A, Comin CE. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica*. 2018;110(1):5-11.
71. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.
72. Xu X, Li N, Zhao R, Zhu L, Shao J, Zhang J. Targeted next-generation sequencing for analyzing the genetic alterations in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma in situ. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:2447–53.
73. Sato E, Motoi N, Hiramatsu M, Miyauchi E, Ono H, Saito Y, *et al.* Pulmonary Adenocarcinoma In Situ. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(7):912-21.

74. Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29:23-36.
75. Chung J-H, Lee HJ, Kim B-h, Cho N-Y, Kang GH. DNA methylation profile during multistage progression of pulmonary adenocarcinomas. *Virchows Archiv.* 2011;459:201-11.
76. Selamat SA, Galler JS, Joshi AD, Fyfe MN, Campan M, Siegmund KD, *et al.* DNA methylation changes in atypical adenomatous hyperplasia, adenocarcinoma in situ, and lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2011;6(6):e21443.
77. Lung and Chest Cancer. Pocket Guideline 2024. Switzerland: ESMO; 2024.
78. Villalobos P, Wistuba II. Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):13-29.
79. Sivakumar S, Lucas FAS, McDowell TL, Lang W, Xu L, Fujimoto J, *et al.* Genomic Landscape of Atypical Adenomatous Hyperplasia Reveals Divergent Modes to Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2017;77(22):6119–30.
80. Zhou J, Lin H, Ni Z, Luo R, Yang D, Feng M, *et al.* Expression of PD-L1 through evolution phase from pre-invasive to invasive lung adenocarcinoma. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1).
81. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5023–39.
82. Lambe G, Durand M, Buckley A, Nicholson S, McDermott R. Adenocarcinoma of the lung: From BAC to the future. *Insights Imaging.* 2020;11(1).
83. Yang F, Dong Z, Shen Y, Shi J, Wu Y, Zhao Z, *et al.* Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: More aggressive and poorer prognosis than acinar growth pattern. *Lung Cancer.* 2020;147:187-92.
84. Xu L, Tavora F, Burke A. Histologic Features Associated With Metastatic Potential in Invasive Adenocarcinomas of the Lung. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(7):1100-8.
85. Kadota K, Yeh Y-C, Sima CS, Moreira AL, Adusumilli PS, Travis WD. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: A conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol.* 2014;27(5):690-700.
86. Jr MAC, Luevano A, Araujo LCd, Rao N, Le M, Suster S. Cribriform adenocarcinoma of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 15 cases of a distinctive morphologic subtype of lung adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2014;27(8):1063-72.

87. Gupta A, Palkar A, Narwal P. Papillary lung adenocarcinoma with psammomatous calcifications. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:89-90.
88. Cao Y, Zhu L-Z, Jiang M-J, Yuan Y. Clinical impacts of a micropapillary pattern in lung adenocarcinoma: A review. *Onco Targets Ther.* 2016;9:149-58.
89. Li X, Gao Z, Diao H, Guo C, Yu Y, Liu S, *et al.* Lung adenocarcinoma: Selection of surgical approaches in solid adenocarcinoma from the viewpoint of clinicopathologic features and tumor microenvironmental heterogeneity. *Front Oncol.* 2024;14.
90. Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. *Onco Targets Ther.* 2018;11:4829-35.
91. Han X, Li F, Fang Z, Gao Y, Li F, Fang R, *et al.* Transdifferentiation of lung adenocarcinoma in mice with *Lkb1* deficiency to squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2014;5(1).
92. Lau SCM, Pan Y, Velcheti V, Wong KK. Squamous cell lung cancer: Current landscape and future therapeutic options. *Cancer Cell.* 2022;40(11):1279-93.
93. Ferone G, Lee MC, Sage J, Berns A. Cells of origin of lung cancers: Lessons from mouse studies. *Genes Dev.* 2020;34(15-16):1017-32.
94. Chen R, Yang X, Ding Z, Zhu L, Lu S, Yu Y. Lung squamous cell carcinoma: A postoperative recurrence analysis of keratinizing and nonkeratinizing subtypes. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(5):838-44.
95. Affandi KA, Tizen NMS, Mustangin M, Rahayu R. p40 Immunohistochemistry Is an Excellent Marker in Primary Lung Squamous Cell Carcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2018;52(5):283-9.
96. Weissferdt A. Large cell carcinoma of lung: On the verge of extinction? *Semin Diagn Pathology.* 2014;31(4):278-88.
97. Tai Q, Zhang L, Hu X. Clinical characteristics and treatments of large cell lung carcinoma: A retrospective study using SEER data. *Transl Cancer Res.* 2020;9(3):1455-64.
98. Rekhtman N, Tafe LJ, Chaft JE, Wang L, Arcila ME, Colanta A, *et al.* Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2013;26(4):511-22.
99. Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, Pirker R, Ostoros G, Heeke S, *et al.* Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(6):620-52.

100. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Luka Ozretić, Kong G, *et al.* Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015;524(7563):47-53.
101. Papavassiliou KA, Sofianidi AA, Gogou VA, Anagnostopoulos N, Papavassiliou AG. P53 and Rb Aberrations in Small Cell Lung Cancer (SCLC): From Molecular Mechanisms to Therapeutic Modulation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2479.
102. Zhang W, Girard L, Zhang Y-A, Haruki T, Papari-Zareei M, Stastny V, *et al.* Small cell lung cancer tumors and preclinical models display heterogeneity of neuroendocrine phenotypes. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(1):32-49.
103. Lohinai Z, Megyesfalvi Z, Suda K, Harko T, Ren S, Moldvay J, *et al.* Comparative expression analysis in small cell lung carcinoma reveals neuroendocrine pattern change in primary tumor versus lymph node metastases. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(6):938-50.
104. Dora D, Rivard C, Yu H, Bunn P, Suda K, Ren S, *et al.* Neuroendocrine subtypes of small cell lung cancer differ in terms of immune microenvironment and checkpoint molecule distribution. *Mol Oncol*. 2020;14(9):1947-65.
105. Baine MK, Hsieh M-S, Lai WV, Egger JV, Jungbluth AA, Daneshbod Y, *et al.* SCLC Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: A Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization. *J Thorac Oncol*. 2020;15(12):1823-35.
106. Park H, Tseng S-C, Sholl LM, Hatabu H, Awad MM, Nishino M. Molecular Characterization and Therapeutic Approaches to Small Cell Lung Cancer: Imaging Implications. *Radiology*. 2022;305(3):512-25.
107. Bodaghi A, Fattahi N, Ramazani A. Biomarkers: Promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of Covid-19 and other diseases. *Heliyon*. 2023;9(2):13323.
108. Mok TSK. Personalized medicine in lung cancer: What we need to know. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(11):661-8.
109. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, *et al.* Second ESMO consensus conference on lung cancer: Pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681-90.
110. Khalil FK, Soner Altioik. Advances in EGFR as a Predictive Marker in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Control*. 2015;22(2):133-271.
111. Bang J, Jun M, Lee S, Moon H, Ro SW. Targeting EGFR/PI3K/AKT/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2130.

112. Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK Pathway. *J Thorac Oncol.* 2006;1(1):7-9.
113. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, *et al.* EGFR Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Large Series of Cases and Development of a Rapid and Sensitive Method for Diagnostic Screening With Potential Implications on Pharmacologic Treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):857-65.
114. Wang F, Li C, Wu Q, Lu H. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Cancer Res.* 2020;9(4):2982–91.
115. Uramoto H, Mitsudomi T. Which biomarker predicts benefit from EGFR-TKI treatment for patients with lung cancer? *Br J Cancer.* 2007;96(6):857-63.
116. Testa U, Castelli G, Pelos E. Alk-rearranged lung adenocarcinoma: From molecular genetics to therapeutic targeting. *Tumori.* 2024;110(2):88-95.
117. Wellstein A. ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers. *Front Oncol.* 2012;2.
118. Schneider JL, Lin JJ, Shaw AT. ALK-positive lung cancer: A moving target. *Nat Cancer.* 2023;4(3):330-43.
119. Ignatius S-H, Zhu VW, Nagasaka M. Catalog of 5' Fusion Partners in ALK-positive NSCLC Circa 2020. *JTO Clin Res Rep.* 2020;1(1):100015.
120. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer.* 2018;9(4):423-30.
121. Chatziandreu I, Tsioli P, Sakellariou S, Mourkioti I, Giannopoulou I, Levidou G, *et al.* Comprehensive Molecular Analysis of NSCLC; Clinicopathological Associations. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133859.
122. Yang X, Tang Z, Li J, Jiang J, Liu Y. Progress of non-small-cell lung cancer with ROS1 rearrangement. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1238093.
123. Peters S, Gadgeel SM, Mok T, Nadal E, Kilickap S, Swalduz A, *et al.* Entrectinib in ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer: The phase 2/3 BFAST trial. *Nat Med.* 2024;30(7):1923-32.
124. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, *et al.* The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1717-26.
125. Chan XY, Singh A, Osman N, Piva TJ. Role Played by Signalling Pathways in Overcoming BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1527.

126. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, *et al.* Clinical, pathological and biological features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(16):4532-40.
127. Guaitoli G, Zullo L, Tiseo M, Dankner M, Rose AA, Facchinetti F. Non-small-cell lung cancer: how to manage BRAF-mutated disease. *Drugs Context.* 2023;12.
128. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. *Front Oncol.* 2022;12:863043.
129. Amaral T, Sinnberg T, Meier F, Krepler C, Levesque M, Niessner H, *et al.* The mitogen-activated protein kinase pathway in melanoma part I - Activation and primary resistance mechanisms to BRAF inhibition. *Eur J Cancer.* 2017;73:85-92.
130. Imyanitov EN, Mitiushkina NV, Kuligina ES, Tiurin VI, Venina AR. Pathways and targeting avenues of BRAF in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2024;4:1-10.
131. O'Sullivan É, Keogh A, Henderson B, Finn SP, Gray SG, Gately K. Treatment Strategies for KRAS-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1635.
132. Hall BE, Bar-Sagi D, Nassar N. The structural basis for the transition from Ras-GTP to Ras-GDP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(19):12138-42.
133. Harris E, Thawani R. Current perspectives of KRAS in non-small cell lung cancer. *Curr Probl Cancer.* 2024;51:101106.
134. Bylicki O, Paleiron N, Assié J-B, Chouaïd C. Targeting the MET-Signaling Pathway in Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence to Date. *Onco Targets Ther.* 2020;13:5691–706.
135. Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(4):555-65.
136. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Lung Cancer with MET exon 14 Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges. *Lung Cancer (Auckl).* 2021;12:35-50.
137. Albertson DG. Gene amplification in cancer. *Trends Genet.* 2006;22(8):447-55.
138. Steen NVD, Pauwels P, Gil-Bazo I, Castañon E, Raez L, Cappuzzo F, *et al.* cMET in NSCLC: Can We Cut off the Head of the Hydra? From the Pathway to the Resistance. *Cancers (Basel).* 2015;25(7):556-73.
139. Rahimi N, Tremblay E, McAdam L, Park M, Schwall R, Elliott B. Identification of a hepatocyte growth factor autocrine loop in a murine mammary carcinoma. *Cell Growth Differ.* 1996;7(2):263-70.

140. Stinchcombe TE. Current management of RET rearranged non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920928634.
141. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, *et al.* Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1403-10.
142. Yan H, Zeng L, Zhang Y. RET rearrangement as a mechanism of resistance to ALK-TKI in non-small cell lung cancer patient with EML4-ALK fusion: A case report. *Heliyon.* 2024;10(9):e29928.
143. Sun Y, Pei L, Luo N, Chen D, Meng L. A Novel MYH9-RET Fusion Occurrence and EGFR T790M Loss as an Acquired Resistance Mechanism to Osimertinib in a Patient with Lung Adenocarcinoma: A Case Report. *Onco Targets Ther.* 2020;13:11177–81.
144. Rubin E, Shan KS, Dalal S, Vu DUD, Milillo-Naraine AM, Guaqueta D, *et al.* Molecular Targeting of the Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Genes across Various Cancers. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1064.
145. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, *et al.* Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res.* 2005;65(5):1642-6.
146. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1(1):S3-8.
147. Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front Oncol.* 2022;12:864666.
148. Westphalen CB, Krebs MG, Tourneau CL, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, *et al.* Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol.* 2021;5:69.
149. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A. Fusions in solid tumours: Diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;14(12):735-48.
150. Rosas D, Raez LE, Russo A, Rolfo C. Neuregulin 1 Gene (NRG1). A Potentially New Targetable Alteration for the Treatment of Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(20):5038.
151. Laskin J, Liu SV, Tolba K, Heining C, Schlenk RF, Cheema P, *et al.* NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. *Ann Oncol.* 2022;31(12):1693-703.

152. Muscarella LA, Rossi A. NRG1: A cinderella fusion in lung cancer? *Lung Cancer Manag.* 2017;6(4):121-3.
153. Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti MT, Castellano G, Stallone G, Netti GS, *et al.* The Pathogenic Role of PI3K/AKT Pathway in Cancer Onset and Drug Resistance: An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):3949.
154. Ligresti G, Militello L, Steelman LS, Cavallaro A, Basile F, Nicoletti F, *et al.* PIK3CA mutations in human solid tumors. *Cell Cycle.* 2009;8(9):1352–8.
155. Thomas A, Rajan A, Lopez-Chavez A, Wang Y, Giaccone G. From targets to targeted therapies and molecular profiling in non-small cell lung carcinoma. *Ann Oncol.* 2012;24(3):577–85.
156. Du S, Zhang Y, Xu J. Current progress in cancer treatment by targeting FGFR signaling. *Cancer Biol Med.* 2023;20(7):490–9.
157. Niu Z, Jin R, Zhang Y, Li H. Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):353.
158. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, Xu C, Dutt A, Zhou W, *et al.* Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2012;1(1):78-89.
159. Šutić M, Vukić A, Baranašić J, Försti A, Džubur F, Samaržija M, *et al.* Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management. *J Pers Med.* 2021;11(11):1102.
160. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
161. Coillie SV, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1248:7-32.
162. Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1440.
163. Marios P, Zoi L, Christos AP. The role of immune checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer: recent developments and future perspectives. *J Cancer Metastasis Treat.* 2021;7(0):63.
164. Buchbinder EI, Anupam Desai. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98–106.

165. Zhang H, Dutta P, Liu J, Sabri N, Song Y, Li WX, *et al.* Tumour cell-intrinsic CTLA4 regulates PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *J Cell Mol Med.* 2019;23(1):535–42.
166. Salvi S, Fontana V, Boccardo S, Merlo DF, Margallo E, Laurent S, *et al.* Evaluation of CTLA-4 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(9):1463–72.
167. Abaza A, Idris FS, Shaikh HA, Vahora I, Moparthi KP, Rushaidi MTA, *et al.* Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) and Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immunotherapy: A Promising Breakthrough in Cancer Therapeutics. *Cureus.* 2023;15(9):e44582.
168. Zhang Y, Song Q, Cassady K, Lee M, Tang H, Zheng M, *et al.* Blockade of trans PD-L1 interaction with CD80 augments antitumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(16):e2205085120.
169. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi KA, Farooqi H, *et al.* PD-1 and PD-L1: Architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. *Front Immunol.* 2023;14:1296341.
170. Kim H, Chung J-H. PD-L1 Testing in Non-small Cell Lung Cancer: Past, Present, and Future. *J Pathol Transl Med.* 2019;53(4):199–206.
171. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10(3):72.
172. Zhang P, Han Y-P, Huang L, Li Q, MA D-L. Value of napsin A and thyroid transcription factor-1 in the identification of primary lung adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 2010;1(5):899-903.
173. Reis-Filho JS, Carrilho C, Valenti C, Leitão D, Ribeiro CA, Ribeiro SG, *et al.* Is TTF1 a good immunohistochemical marker to distinguish primary from metastatic lung adenocarcinomas? *Pathol Res Pract.* 2000;198(12):835-40.
174. Osborne JK, Minna JD. Lung Cancer Cell of Origin: Controversy and Clinical Translational Implications. *Cancer Res.* 2022;82(6):972-3.
175. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(6):1136-52.
176. Umakanthan S, Rao AVC, Mohammed W. Role of immunohistochemistry markers in neoplastic lung lesions. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(6):1382-8.
177. Herath S, Rad HS, Radfar P, Ladwa R, Warkiani M, O'Byrne K, *et al.* The Role of Circulating Biomarkers in Lung Cancer. *Front Oncol.* 2022;11:801269.

178. Casagrande GMS, Silva MdO, Reis RM, Leal LF. Liquid Biopsy for Lung Cancer: Up-to-Date and Perspectives for Screening Programs. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2505.
179. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: Recent progress and persistent challenges. *Mod Pathol.* 2022;35:36-50.
180. Owen DH, Giffin MJ, Bailis JM, Smit M-AD, Carbone DP, He K. DLL3: An emerging target in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):61.
181. Matsuo K, Taniguchi K, Hamamoto H, Inomata Y, Komura K, Tanaka T, *et al.* Delta-like canonical Notch ligand 3 as a potential therapeutic target in malignancies: A brief overview. *Cancer Sci.* 2021;112(8):2984–92.
182. Rudin CM, Reck M, Johnson ML, Blackhall F, Hann CL, Yang JC-H, *et al.* Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):66.
183. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123:97S-104S.
184. Park HJ, Lee SH, Chang YS. Recent advances in diagnostic technologies in lung cancer. *Korean J Intern Med.* 2020;35(2):257-68.
185. Ost DE, Yeung S-CJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer. *Chest.* 2013;143:e121S-e41S.
186. Forder A, Zhuang R, Souza VGP, Brockley LJ, Pewarchuk ME, Telkar N, *et al.* Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2859.
187. LoPiccolo J, Gusev A, Christiani DC, Jänne PA. Lung cancer in patients who have never smoked - An emerging disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(2):121-46.
188. Field RW, Withers BL. Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2012;33(4):681-703.
189. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2024. [24-04-2024]. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>.
190. Song M-A, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK, *et al.* Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(12).
191. Lia Y, Hechta SS. Carcinogenic Components of Tobacco and Tobacco Smoke: A 2022 Update. *Food Chem Toxicol.* 2022;165:113179.

192. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;90(2):121-7.
193. Nyunoya T, Mebratu Y, Contreras A, Delgado M, Chand HS, Tesfaigzi Y. Molecular Processes that Drive Cigarette Smoke–Induced Epithelial Cell Fate of the Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(3):471–82.
194. Hecht SS. Lung Carcinogenesis by Tobacco Smoke. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2724-32.
195. He Z, Xu Y, Rao Z, Zhang Z, Zhou J, Zhou T, *et al*. The role of  $\alpha 7$ -nAChR-mediated PI3K/AKT pathway in lung cancer induced by nicotine. *Sci Total Environ*. 2024;912:169604.
196. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):917-26.
197. Asomaning K, Miller DP, Liu G, Wain JC, Lynch TJ, Su L, *et al*. Second hand smoke, age of exposure and lung cancer risk. *Lung Cancer*. 2008;61(1):13-20.
198. Smit T, Olofsson H, Nizio P, Garey L, Zvolensky MJ. Pain severity and e-cigarette health literacy: The moderating role of sex. *Subst Abuse*. 2019;13:1178221819897070.
199. Avino P, Scungio M, Stabile L, Cortellessa G, Buonanno G, Manigrasso M. Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers. *Sci Total Environ*. 2018;642:137-47.
200. Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, *et al*. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(1):S31-S49.
201. Huang SXL, Jaurand M-C, Kamp DW, Whysner J, Hei TK. Role of mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):179-245.
202. Ospina D, Villegas VE, Rodríguez-Leguizamón G, Rondón-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4997-5012.
203. Dixit R, Wasiullah, Malaviya D, Pandiyan K, Singh UB, Sahu A, *et al*. Bioremediation of Heavy Metals from Soil and Aquatic Environment: An Overview of Principles and Criteria of Fundamental Processes. *Sustainability* 2015;7(2):2189-212.

204. Granata S, Vivarelli F, Morosini C, Canistro D, Paolini M, Fairclough LC. Toxicological Aspects Associated with Consumption from Electronic Nicotine Delivery System (ENDS): Focus on Heavy Metals Exposure and Cancer Risk. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2737.
205. Lee KM, Park S-Y, Lee K, Oh S-S, Ko SB. Pesticide metabolite and oxidative stress in male farmers exposed to pesticide. *Ann Occup Environ Med.* 2017;29:5.
206. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: A review. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):14024-63.
207. Riudavets M, Herreros MGd, Besse B, Mezquita L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022;14(13):3142.
208. Butler KM, Rayens MK, Wiggins AT, Rademacher KB, Hahn EJ. Association of Smoking in the Home With Lung Cancer Worry, Perceived Risk, and Synergistic Risk. *Oncol Nurs Forum.* 2018;44(2):E55–E63.
209. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, *et al.* Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: An analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;13(10082):1907-18.
210. Losacco C, Perillo A. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(34):33901-10.
211. Balmain A. Air pollution's role in the promotion of lung cancer. *Nature.* 2023;616(7955):35-6.
212. Hoffmann RF, Zarrintan S, Brandenburg SM, Kol A, Bruin HGd, Jafari S, *et al.* Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Respir Res.* 2013;14(1):97.
213. Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(4):222-35.
214. Nachira D, Congedo MT, D'Argento E, Meacci E, Evangelista J, Sassorossi C, *et al.* The Role of Human Papilloma Virus (HPV) in Primary Lung Cancer Development: State of the Art and Future Perspectives. *Life (Basel).* 2024;14(1):110.
215. May L, Shows K, Nana-Sinkam P, Li H, Landry JW. Sex Differences in Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(12):3111.
216. Rodriguez-Lara V, Avila-Costa MR. An Overview of Lung Cancer in Women and the Impact of Estrogen in Lung Carcinogenesis and Lung Cancer Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2021;8: 600121.

217. Teixeira E, Conde S, Alves P, Ferreira L, Figueiredo A, Parente B. A mulher e o cancro do pulmão. *Rev Port Pneumol.* 2003;9(3):225-47.
218. Benusiglio PR, Fallet V, Sanchis-Borja M, Coulet F, Cadranel J. Lung cancer is also a hereditary disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162).
219. Alencar VTLd, Formiga MN, Lima VCCd. Inherited lung cancer: A review. *Ecancermedicalsecience.* 2020;14:1008.
220. Umar HAL-KA. Cancer prevention and screening: The next step in the era of precision medicine. *NPJ Precis Oncol.* 2019;3:3.
221. Volpi S, Ali JM, Tasker A, Peryt A, Aresu G, Coonar AS. The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2018;6(5):95.
222. Zhu D, Shao Y, Yang Z, Cheng A, Xi Q, Liang X, *et al.* Magnetic resonance imaging characteristics of brain metastases in small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2023;12(14):15199–206.
223. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist.* 2018;23(7):844-8.
224. Hwang JK, Page BJ, Flynn D, Passmore L, McCaul E, Brady J, *et al.* Validation of the Eighth Edition TNM Lung Cancer Staging System. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):649-54.
225. Erasmus LT, Strange TA, Agrawal R, Strange CD, Ahuja J, Shroff GS, *et al.* Lung Cancer Staging: Imaging and Potential Pitfalls. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(21):3359.
226. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: An update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1637-42.
227. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, *et al.* Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-76.
228. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer.* 1993;67(4):773–5.
229. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg A. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Bortezomib and Thalidomide in Combination Regimens with an Alkylating Agent and a Corticosteroid for the First-Line Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15(41):1-204.
230. Scotté F, Taylor A, Davies A. Supportive Care: The “Keystone” of Modern Oncology Practice. *Cancers (Basel).* 2023;15(15):3860.

231. McKeage MJ, Jameson MB. Comparative outcomes of squamous and non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in phase II studies of ASA404 (DMXAA) - Retrospective analysis of pooled data. *J Thorac Dis.* 2010;2(4):199-204.
232. Oronsky B, Abrouk N, Caroen S, Lybeck M, Guo X, Wang X, *et al.* A 2022 Update on Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (SCLC). *J Cancer.* 2022;13(9):2945-53.
233. Hou R, Li H, Cao J, Song X, Zhang X, Wang W. Validation of a novel prognostic index: BMS-Score for patients with brain metastases of small cell lung cancer. *Ann Palliat Med.* 2021;10(1):29-36.
234. Li N, Chu Y, Song Q. Brain Metastasis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Int J Gen Med.* 2021;14:10131–9.
235. Khurshid H, Ismaila N, Bian J, Dabney R, Das M, Ellis P, *et al.* Systemic Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guideline. *J Clin Oncol.* 2023;41(35):5448-72.
236. Rashid NA, Halim SASA, Teoh SL, Budin SB, Hussan F, Ridzuan NRA, *et al.* The role of natural antioxidants in cisplatin-induced hepatotoxicity. *Biomed Pharmacother.* 2021;144:112328.
237. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem.* 2019;88:102925.
238. Resumo das Características do Medicamento Cisplatina Accord® / Cisplatina, 1 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
239. Cisplatin. DrugBank Online. [01/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00515>.
240. Dasari S, Njiki S, Mbemi A, Yedjou CG, Tchounwou PB. Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1532.
241. Cisplatin. Vancouver, Canadá: BCCANCER; 2019. [01-07-2024]. Disponível em: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cisplatin\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cisplatin_monograph.pdf).
242. Glotzbecker B, Duncan C, 3rd EA, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: What every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):989-1006.
243. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):573-84.

244. Carboplatin. DrugBank Online. [01/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00958>.
245. Resumo das Características do Medicamento Carboplatina Accord® / Carboplatina, 1 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
246. Rabik CA, Dolan ME. Molecular Mechanisms of Resistance and Toxicity Associated with Platinating Agents. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1):9-23.
247. Kubo N, Noda S-e, Takahashi A, Yoshida Y, Oike T, Murata k, *et al.* Radiosensitizing effect of carboplatin and paclitaxel to carbon-ion beam irradiation in the non-small-cell lung cancer cell line H460. *J Radiat Res.* 2015;56(2):229–38.
248. Calderoni A, Cerny T. Taxanes in lung cancer: A review with focus on the European experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;38(2):105-27.
249. Mosca L, Ilari A, Fazi F, Assaraf YG, Colotti G. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat.* 2021;54:100742.
250. Pucci P, Rescigno P, Sumanasuriya S, Bono Jd, Crea F. Hypoxia and Noncoding RNAs in Taxane Resistance. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(8):695-709.
251. Samaan TMA, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules.* 2019;9(12):789.
252. Paclitaxel. DrugBank Online. [01/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01229>.
253. Docetaxel. DrugBank Online. [01/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01248>.
254. Resumo das Características do Medicamento Paclitaxel Accord® / Paclitaxel, 6 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
255. Resumo das Características do Medicamento Abraxane® / Paclitaxel, 5 mg/ml, pó para dispersão para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2013.
256. Resumo das Características do Medicamento Docetaxel Accord® / Docetaxel, 20 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2017.
257. Herbst RS, Khuri FR. Mode of action of docetaxel - A basis for combination with novel anticancer agents. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(5):407-15.

258. Kenmotsu H, Tanigawara Y. Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: Why the Japanese dose differs from the Western dose. *Cancer Sci.* 2015;106(5):497–504.
259. Izzedine H, Mathian A, Amoura Z, Ng JH, Jhaveri KD. Anticancer Drug-Induced Capillary Leak Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):945-53.
260. Resumo das Características do Medicamento Gemcitabina Accord® / Gemcitabina, 100 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
261. Gemcitabine. DrugBank Online. [02/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00441>.
262. Ngan VK, Bellman K, Hill BT, Wilson L, Jordan MA. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by the semisynthetic Vinca alkaloids vinorelbine and its newer derivative vinflunine. *Mol Pharmacol.* 2001;60(1):225-32.
263. Capasso A. Vinorelbine in cancer therapy. *Curr Drug Targets.* 2012;13(8):1065-71.
264. Resumo das Características do Medicamento Vinorelbina Navirel® / Vinorelbina, 10 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2020.
265. Vinorelbine. DrugBank Online. [02/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00361>.
266. Resumo das Características do Medicamento Alimta® / Pemetrexedo, 100 mg, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2009.
267. Pemetrexed. DrugBank Online. [03/07/2024]. Disponível em: [https://go.drugbank.com/drugs/DB00642?\\_gl=1\\*or98mw\\*\\_up\\*MQ..\\*\\_ga\\*MTA4NzEyMjk4MS4xNzIyNzg3ODMw\\*\\_ga\\_DDLJ7EEV9M\\*MTcyMjc4NzgyOC4xLjEuMTcyMjc4NzgzOS4wLjAuMA](https://go.drugbank.com/drugs/DB00642?_gl=1*or98mw*_up*MQ..*_ga*MTA4NzEyMjk4MS4xNzIyNzg3ODMw*_ga_DDLJ7EEV9M*MTcyMjc4NzgyOC4xLjEuMTcyMjc4NzgzOS4wLjAuMA).
268. Yang JC-H, Mok T, Han B, Orlando M, Puri T, Park K. A Review of Regimens Combining Pemetrexed With an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in the Treatment of Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(1):27-34.
269. Gago MCP, Gadea OSS, Cruz-Merino Ldl. Advances in the Immunobiological Therapies for Advanced Melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(8):721-8.
270. Resumo das Características do Medicamento Keytruda® / Pembrolizumab, 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.

271. Resumo das Características do Medicamento Opdivo<sup>®</sup> / Nivolumab, 10 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
272. Guo L, Zhang H, Che B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer*. 2017;8(3):410–6.
273. Monk BJ, Enomoto T, Kast WM, McCormack M, Tan DSP, Wu X, *et al*. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials. *Cancer Treat Rev*. 2022;106:102385.
274. Resumo das Características do Medicamento Libtayo<sup>®</sup> / Cemiplimab, 50 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
275. Jeong T-J, Lee H-T, Gu N, Jang Y-J, Choi S-B, Park U-B, *et al*. The High-Resolution Structure Reveals Remarkable Similarity in PD-1 Binding of Cemiplimab and Dostarlimab, the FDA-Approved Antibodies for Cancer Immunotherapy. *Biomedicines*. 2022;10(12):3154.
276. Anastasiou M, Kyriazoglou A, Kotsantis I, Economopoulou P, Kyrkasiadou M, Giannopoulou A, *et al*. Immune checkpoint inhibitors in sarcomas: A systematic review. *Immunooncol Technol*. 2023;20:100407.
277. Resumo das Características do Medicamento Tecentriq<sup>®</sup> / Atezolizumab, 840 mg/14 ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
278. Inman BA, Longo TA, Ramalingam S, Harrison MR. Atezolizumab: A PD-L1-Blocking Antibody for Bladder Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1886-90.
279. Singh T, Hassanabad MF, Hassanabad AF. Non-small cell lung cancer: Emerging molecular targeted and immunotherapeutic agents. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876(2):188636.
280. Resumo das Características do Medicamento Imfinzi<sup>®</sup> / Durvalumab, 50 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
281. Martinez XU, Raimondo CD, Abdulla FR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(3):239-52.

282. Resumo das Características do Medicamento Yervoy<sup>®</sup> / Ipilimumab, 5 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amsterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2016.
283. Poma JM, Garcia LO, Sanchez JV, D'errico G. What do we know about cancer immunotherapy? Long-term survival and immune-related adverse events. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):303-8.
284. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):6958-62.
285. Memon H, Patel BM. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A bird's eye view. *Life Sci*. 2019;233:116713.
286. Resumo das Características do Medicamento Imjudo<sup>®</sup> / Tremelimumab, 50 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amsterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
287. Lisi L, Lacal PM, Martire M, Navarra P, Graziani G. Clinical experience with CTLA-4 blockade for cancer immunotherapy: From the monospecific monoclonal antibody ipilimumab to probodies and bispecific molecules targeting the tumor microenvironment. *Pharmacol Res*. 2022;175:105997.
288. Wang L, Fei Y, Qu H, Zhang H, Wang Y, Wu Z, *et al*. Five years of safety profile of bevacizumab: an analysis of real-world pharmacovigilance and randomized clinical trials. *J Pharm Health Care Sci*. 2024;10(1):1.
289. Resumo das Características do Medicamento Alymsys<sup>®</sup> / Bevacizumab, 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amsterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2021.
290. Gallo DFM, Maiello MR, D'Alessio A, Esposito C, Chicchinelli N, Normanno N, *et al*. VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(10):959-66.
291. Rastin F, Javid H, Oryani MA, Rezagholinejad N, Afshari A-R, Karimi-Shahri M. Immunotherapy for colorectal cancer: Rational strategies and novel therapeutic progress. *Int Immunopharmacol*. 2024;126:111055.
292. Mongre RK, Mishra CB, Shukla AK, Prakash A, Jung S, Ashraf-Uz-Zaman, *et al*. Emerging Importance of Tyrosine Kinase Inhibitors against Cancer: Quo Vadis to Cure? *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11659.
293. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):143.

294. Resumo das Características do Medicamento Giotrif<sup>®</sup> / Afatinib, 20 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2018.
295. Xie S, Liang J, Zhao Y, Zhang J, Chen X, Jiang H, *et al.* The second-generation tyrosine kinase inhibitor afatinib inhibits IL-1 $\beta$  secretion via blocking assembly of NLRP3 inflammasome independent of epidermal growth factor receptor signaling in macrophage. *Mol Immunol.* 2023;153:135-45.
296. Wirth SM. Afatinib in Non–Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2015;6(5):448-55.
297. Passaro A, Guerini-Rocco E, Pochesci A, Vacirca D, Spitaleri G, Catania CM, *et al.* Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: From biology to evaluation and treatment. *Pharmacol Res.* 2017;117:406-15.
298. Resumo das Características do Medicamento Tagrisso<sup>®</sup> / Osimertinib, 40 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
299. Beardslee T, Lawson J. Alectinib and Brigatinib: New Second-Generation ALK Inhibitors for the Treatment of Non–Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(1):94-101.
300. Resumo das Características do Medicamento Alecensa<sup>®</sup> / Alectinib, 150 mg, cápsulas. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
301. Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2016;9:19.
302. Resumo das Características do Medicamento Alunbrig<sup>®</sup> / Brigatinib, 30 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2018.
303. Gupta N, Hanley MJ, Griffin RJ, Zhang P, Venkatakrishnan K, Sinha V. Clinical Pharmacology of Brigatinib: A Next-Generation Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(8):1063–79.
304. Kumar A, Kapoor A, Noronha V, Patil V, Menon N, Singh AK, *et al.* Lorlatinib in the second line and beyond for ALK positive lung cancer: real-world data from resource-constrained settings. *BJC Reports* 2024;2(1).
305. Resumo das Características do Medicamento Lorviqua<sup>®</sup> / Lorlatinib, 25 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.

306. Li S, Qi X, Huang Y, Liu D, Zhou F, Zhou C. Ceritinib (LDK378): A potent alternative to crizotinib for ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(2):86-91.
307. Yan S, Xue S, Wang T, Gao R, Zeng H, Wang Q, *et al*. Efficacy and safety of nintedanib in patients with non-small cell lung cancer, and novel insights in radiation-induced lung toxicity. *Front Oncol*. 2023;13:1086214.
308. Resumo das Características do Medicamento Vargatef® / Nintedanib, 100 mg, cápsulas moles. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2019.
309. Kropp EM, Li Q. Mechanisms of resistance to targeted therapies for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Exp Hematol*. 2022;111:13-24.
310. Singh PK, Kashyap A, Silakar O. Exploration of the therapeutic aspects of Lck: A kinase target in inflammatory mediated pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:1565-71.
311. Roskoski Jr R. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. *Pharmacol Res*. 2015;94:9-25.
312. Kumar A, Acharya SK, Singh SP, Arora A, Dhiman RK, Aggarwal R, *et al*. 2019 Update of Indian National Association for Study of the Liver Consensus on Prevention, Diagnosis, and Management of Hepatocellular Carcinoma in India: The Puri II Recommendations. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(1):43-80.
313. Resumo das Características do Medicamento Cyramza® / Ramucirumab, 10 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2019.
314. Oholendt AL, Zadlo JL. Ramucirumab: A New Therapy for Advanced Gastric Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(1):71-5.
315. Brazel D, Nagasaka M. The development of amivantamab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Respir Res*. 2023;24:256.
316. Resumo das Características do Medicamento Rybrevant® / Amivantamab, 50 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
317. Cho BC, Simi A, Sabari J, Vijayaraghavan S, Moores S, Spira A. Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clin Lung Cancer*. 2023;24(2):89-97.

318. Resumo das Características do Medicamento Enhertu<sup>®</sup> / Trastuzumab deruxtecano, 100 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
319. Yu M, Liang Y, Li L, Zhao L, Kong F. Research progress of antibody-drug conjugates therapy for HER2-low expressing gastric cancer. *Transl Oncol.* 2023;29:101624.
320. Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4774.
321. Sanaei M-J, Pourbagheri-Sigaroodi A, Rezvani A, Zaboli E, Salari S, Masjedi MR, *et al.* Lung cancer vaccination from concept to reality: A critical review of clinical trials and latest advances. *Life Sci.* 2024;346:122652.
322. García-Pardo M, Gorria T, Malenica I, Cognac S, Teixidó C, Mezquita L. Vaccine Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Vaccines (Basel).* 2022;10(5):740.
323. Abd-Aziz N, Poh CL. Development of Peptide-Based Vaccines for Cancer. *J Oncol.* 2022;2022: 9749363.
324. Huang T, Liu L, Lv Z, Zhao K, Yi Q, Zhang J. Recent Advances in DNA Vaccines against Lung Cancer: A Mini Review. *Vaccines (Basel).* 2022;10(10):1586.
325. Larocca C, Schlom J. Viral Vector-based Therapeutic Cancer Vaccines. *Cancer J.* 2012;17(5):359-71.
326. Mortezaee SNK. Advances in dendritic cell vaccination therapy of cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023;164:114954.
327. Lee K-W, Yam JWP, Mao X. Dendritic Cell Vaccines: A Shift from Conventional Approach to New Generations. *Cells.* 2023;12(17):2147.
328. Yu J, Sun H, Cao W, Song Y, Jiang Z. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):3.
329. Srivatsan S, Patel JM, Bozeman EN, Imasuen IE, He S, Daniels D, *et al.* Allogeneic tumor cell vaccines: The promise and limitations in clinical trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(1):52-63.
330. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: The current landscape. *Virchows Arch.* 2019;474(4):449-61.
331. Du S, Yan J, Xue Y, Zhong Y, Dong Y. Adoptive cell therapy for cancer treatment. *Exploration (Beijing).* 2023;3(4):20210058.
332. Yang Y-H, Liu J-W, Lu C, Wei J-F. CAR-T Cell Therapy for Breast Cancer: From Basic Research to Clinical Application. *Int J Biol Sci.* 2022;18(6):2609-26.

333. Zhong S, Cui Y, Liu Q, Chen S. CAR-T cell therapy for lung cancer: A promising but challenging future. *J Thorac Dis.* 2020;12(8):4516-21.
334. Xiao B-F, Zhang J-T, Zhu Y-G, Cui X-R, Lu Z-M, Yu B-T, *et al.* Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Lung Cancer: Potential and Challenges. *Front Immunol.* 2021;12:782775.
335. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021;11(4):69.
336. Tan E, Gakhar N, Kirtane K. TCR gene-engineered cell therapy for solid tumors. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021;34(3):101285.
337. Chandran SS, Klebanoff CA. T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance. *Immunol Rev.* 2019;290(1):127-47.
338. Carlsen L, Huntington KE, El-Deiry WS. Immunotherapy for Colorectal Cancer: Mechanisms and Predictive Biomarkers. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):1028.
339. Wang S, Sun J, Chen K, Ma P, Lei Q, Xing S, *et al.* Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors. *BMC Med.* 2021;19(1):140.
340. Zhang Y, Li Y, Chen K, Qian L, Wang P. Oncolytic virotherapy reverses the immunosuppressive tumor microenvironment and its potential in combination with immunotherapy. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):262.
341. Apolonio JS, Gonçalves VLdS, Santos MLC, Luz MS, Souza JVS, Pinheiro SLR, *et al.* Oncolytic virus therapy in cancer: A current review. *World J Virol.* 2021;10(5):229-55.
342. Shaw AR, Suzuki M. Oncolytic Viruses Partner With T-Cell Therapy for Solid Tumor Treatment. *Front Immunol.* 2018;21(9):2103.
343. Yan Z, Zhang Z, Chen Y, Xu J, Wang J, Wang Z. Enhancing cancer therapy: The integration of oncolytic virus therapy with diverse treatments. *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):242.
344. Elumalai K, Srinivasan S, Shanmugam A. Review of the efficacy of nanoparticle-based drug delivery systems for cancer treatment. *Biomedical Technology.* 2024;5:109-22.
345. Lackey A, Donington JS. Surgical Management of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(2):133-40.
346. Xu L, Zhang G, Song S, Zhendong Zheng. Surgery for small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(40):e17214.
347. Montagne F, Guisier F, Venissac N, Baste J-M. The Role of Surgery in Lung Cancer Treatment: Present Indications and Future Perspectives - State of the Art. *Cancers (Basel).* 2021;13(15):3711.

348. Bitenc M, Cufer T, Kern I, Miklavcic M, Petrovic S, Groznik V, *et al.* Real-life Long-term Outcomes of Upfront Surgery in Patients with Resectable Stage I-III Non-small Cell Lung Cancer. *Radiol Oncol.* 2022;56(3):346-54.
349. Doerr F, Stange S, Michel M, Schlachtenberger G, Menghesha H, Wahlers T, *et al.* Stage I and II Small-Cell Lung Cancer - New Challenge for Surgery. *Lung.* 2022;200(4):505-12.
350. Khan JA, Albalkhi I, Garatli S, Migliore M. Recent Advancements in Minimally Invasive Surgery for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2024;13(11):3354.
351. Roy PM. Preoperative pulmonary evaluation for lung resection. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(3):296-300.
352. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F, *et al.* Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. *Curr Oncol.* 2023;30(3):3160-75.
353. Lee M, Razi SS. Pulmonary Sleeve Resection: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
354. Gergen AK, Scott CD, Mitchell JD. Surgery for limited stage small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2020;12(10):6291-7.
355. Daly ME, Beagen P, Madani MH. Nonsurgical Therapy for Early-Stage Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(3):499-512.
356. Gore EM. Non-surgical management of stage I lung cancer. *F1000 Med Rep.* 2010;2:23.
357. Karasawa K, Hayakawa S, Machitori Y, Shibata Y, Ogawa H, Ito K, *et al.* Accelerated Hypofractionated Radiotherapy *Versus* Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer - A Single Institution Experience With Long-Term Follow-Up. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818806318.
358. Li M, Zhan C. Stereotactic ablative radiotherapy for early-stage central lung tumors: Status, challenges, and future considerations. *Ann Transl Med.* 2019;7:S199.
359. Serrano J, Crespo PC, Taboada B, Gonzalez AA, García RG, Caamaño AG, *et al.* Postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: The never-ending story. *World J Clin Oncol.* 2021;12(10):833-44.
360. Wang Z, Wan J, Liu C, Li L, Dong X, Geng H. Sequential *Versus* Concurrent Thoracic Radiotherapy in Combination With Cisplatin and Etoposide for N3 Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820956619.

361. Manapov F, Käsmann L, Roengvoraphoj O, Dantes M, Schmidt-Hegemann N-S, Belka C, *et al.* Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: Update on patient selection, efficacy and outcomes. *Lung Cancer (Auckl)*. 2018;9:49-55.
362. Suwinski R. Prophylactic cranial irradiation in SCLC. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(4):2071-8.
363. Wang Z, Chen L, Sun L, Cai F, Yang Q, Hu X, *et al.* Prophylactic cranial irradiation for extensive stage small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol*. 2023;13:1086290.
364. Golčić M, Tomaš I, Stevanović A, Golčić G, Dobrila-Dintinjana R, Erić S, *et al.* Smoking Cessation after a Cancer Diagnosis: A Cross-Sectional Analysis in the Setting of a Developing Country. *Clin Pract*. 2021;11(3):509-19.
365. Minnix JA, Karam-Hage M, Blalock JA, Cinciripini PM. The importance of incorporating smoking cessation into lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):272-80.
366. Caini S, Riccio MD, Vettori V, Scotti V, Martinoli C, Raimondi S, *et al.* Quitting Smoking At or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2022;17(5):623-36.
367. Scholten PR, Stalpers LJA, Bronsema I, Os RMv, Westerveld H, Lonkhuijzen LRCWv. The effectiveness of smoking cessation interventions after cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Policy*. 2024;39:100463.
368. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: Clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8:S50-S8.

