

# PERGUNTAS E RESPOSTAS EM CANCRO DO PULMÃO

## 2 - A HETEROGENEIDADE DO CANCRO DO PULMÃO E AS SUAS IMPLICAÇÕES



Do ponto de vista biológico, os tumores são todos diferentes, tendo comportamentos diferentes e estando em doentes também eles diferentes. **Assim, cada cancro é único e tem a sua própria identidade.**

Os cancros do pulmão hereditários são raros.

### 1 Quantos tipos de Cancro do Pulmão existem?

Dentro daquilo a que chamamos “Cancro do Pulmão”, existem muitos subtipos diferentes.

Inicialmente temos uma divisão em dois grandes grupos: o **Cancro do Pulmão de Pequenas Células** (que corresponde a cerca de 15% dos casos) e o **Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células** (o maior grupo, contabilizando 85% dos casos). Neste último grupo está incluído o subtipo mais frequente: o adenocarcinoma do pulmão.

Mas esta caracterização já não é suficiente. A evolução do conhecimento científico permitiu-nos identificar marcadores adicionais (mutações genéticas, também designadas alterações moleculares ou “*drivers* oncogénicos”) como as mutações EGFR ou rearranjos dos genes ALK, ROS1, RET entre outros, correspondendo a um número cada vez maior de subtipos de Cancro do Pulmão, com diferentes prognósticos e com impacto na decisão terapêutica.

### 2 O que é uma mutação / alteração genética?

Existem vários tipos de mutações genéticas que podem ou não ser herdadas (a nossa herança genética).

O Cancro do Pulmão hereditário é raro por isso de um modo geral, quando falamos de mutações em Cancro do Pulmão estamos a referir-nos a mutações adquiridas (isto é, que não nascem com o doente).

Estas “mutações adquiridas” surgem ao longo da vida pela ação de agentes externos agressores ou por falta de capacidade de reparar os erros na duplicação de células e que acabam por gerar o cancro.

Desse ponto de vista, todos os cancros são genéticos porque todos os cancros ocorrem devido a alterações dos genes (o que não significa que sejam hereditários).

Existem vários fatores, não só o tabaco, que podem causar estas mutações. Logo, apesar de ser mais frequente em fumadores, o Cancro do Pulmão também pode acontecer em pessoas que não fumam.

### 3 O tipo de Cancro do Pulmão influencia a terapêutica?

Nos dias que correm, o tipo de Cancro do Pulmão já tem um grande impacto na escolha terapêutica, uma vez que esta pode ser adaptada com base nos conhecimentos da biologia do tumor e do seu ADN, ou seja, das alterações nas células e mutações que nela ocorreram e que deram origem à neoplasia. Estes conhecimentos permitiram desenvolver tratamentos como a imunoterapia ou, melhor ainda, as **terapêuticas dirigidas a alvo, que variam consoante as referidas alterações moleculares específicas do tumor.**

### 4 Quais são os passos que levam à decisão de uma terapêutica dirigida a alvo?

No caso do Cancro do Pulmão, para se aplicar a terapêutica dirigida a alvos - que no fundo é medicina personalizada - é necessário um **exame molecular (exame em que é feita uma pesquisa no ADN/ARN para detetar se existem mutações/alterações genéticas).** Existem várias alterações que podem ser detetadas em diferentes genes e a que correspondem diferentes abordagens.

Habitualmente, perante um caso de Cancro de Pulmão de Não Pequenas Células, sobretudo do subtipo adenocarcinoma (que é aquele em que as mutações aparecem mais frequentemente), é feito este estudo molecular do tumor. Só se este estudo identificar a presença de alguma alteração molecular é que poderá ser selecionada uma terapêutica específica para esse alvo. Não existem terapêuticas dirigidas disponíveis para todos os alvos mas o seu número tem vindo a crescer.

### 5 Quem/que tipos de cancro são alvos de estudos moleculares?

Existem recomendações internacionais claras que indicam em que situações deve ser feito o estudo molecular e que são aquelas em que há maior probabilidade de encontrar mutações e em que há um impacto da presença das mesmas na decisão terapêutica (em que existe uma medicação disponível para aquele alvo).

Assim, é recomendada a realização do estudo molecular nos casos de Cancro de Pulmão de Não Pequenas Células de subtipo adenocarcinoma. Em alguns casos, por exemplo em doentes jovens e não/pouco fumadores, essas alterações podem ser pesquisadas noutros subtipos de Cancro do Pulmão, devendo essa decisão partir da equipa multidisciplinar.

Até recentemente o estudo molecular apenas fazia sentido em estadios avançados da doença, onde tinha impacto na decisão de tratamento. Mas esse paradigma está a mudar uma vez que estes tratamentos dirigidos começam a ser utilizados também em fases precoces da doença (por exemplo como complemento à cirurgia).

O estudo molecular deve incluir, pelo menos, todas as alterações para as quais existem medicamentos disponíveis.

### 6 De que forma se relacionam as mutações genéticas e o Cancro do Pulmão?

Chamadas em ambiente médico de “condutoras”, as mutações do Cancro do Pulmão, quando existentes, são, normalmente, únicas, e responsáveis pelo mecanismo molecular que levou ao desenvolvimento do tumor. Para algumas destas mutações existem já tratamentos específicos (terapêuticas dirigidas) disponíveis.

Estas mutações condutoras podem ser identificadas em mais de metade dos casos de adenocarcinoma do pulmão, devendo por isso ser pesquisadas para que os doentes possam beneficiar de terapêuticas dirigidas.

## 7 De que forma se relacionam as mutações genéticas, as terapêuticas e a sua eficácia?

Os tratamentos dirigidos a alvos, identificados pelos estudos moleculares, são de uma forma geral mais potentes e melhor tolerados pelo doente (quando comparados com a quimioterapia). Para além disso, conferem uma sobrevivência superior quando comparamos com doentes que, tendo estas mutações, não são tratados com terapêuticas específicas (dirigidas). O impacto na sobrevivência é demonstrado por estudos (ensaios clínicos) e varia consoante a alteração molecular e a terapêutica utilizada. Os estudos indicam-nos as medianas de sobrevivência, havendo sempre doentes com resultados melhores e piores quando tratados do mesmo modo. Por exemplo:

- A maioria dos Cancros do Pulmão com mutações ALK são diagnosticados já com metástases, por vezes até a nível cerebral, mas com a devida terapêutica dirigida há doentes que podem viver mais de 5-6 anos;
- noutras mutações, a utilização de terapêuticas dirigidas pode conferir ao doente sobrevivências de 3 a 5 anos.

Mesmo para os doentes cujos tumores não têm mutações, tem havido uma grande evolução com impacto na sobrevivência dos doentes, como é o caso da imunoterapia. Mas para os doentes com mutações, o melhor é sempre o tratamento dirigido.

## 8 Qual é o papel da investigação nas terapêuticas aplicadas aos diferentes Cancros do Pulmão?

Só graças à investigação é que se tornou possível este conhecimento aprofundado dos diferentes tipos de Cancro do Pulmão (e das suas alterações moleculares) bem como o desenvolvimento de medicamentos específicos para essas alterações. Há cerca de 10 anos havia dois ou três genes que eram considerados alvos terapêuticos e hoje conhecem-se mais de 10, sendo provável que daqui a alguns meses já se conheçam mais dois ou três.

Desse modo, as mutações pesquisadas e com impacto no tratamento e sobrevivência têm vindo a aumentar, sendo uma área que exige muita atenção, porque todos os meses surgem informações e ensaios novos, assim como programas que permitem acesso a estes medicamentos.

## 9 Qual é a realidade portuguesa no que toca a estudos moleculares?

A realização de estudos moleculares é um processo complexo que exige conhecimento específico, investimento (tecnológico e financeiro) e experiência. Os centros que os realizam devem ser certificados de modo a garantir a qualidade dos resultados. Por isso mesmo, estes testes são realizados apenas em alguns centros em Portugal (2-3 centros).

Como os testes são realizados apenas nestes centros, é necessário enviar amostras (biópsias) do tumor para estes locais, e esse processo depende muito de cada hospital (que envia a amostra e onde é feito o diagnóstico e o tratamento do cancro). O processo ainda não é fluído e há muitas burocracias que dificultam a realização destes testes mas é importante referir que, no panorama internacional, Portugal está bem posicionado no que toca a este assunto.

Relativamente ao custo, inicialmente estes testes eram muito dispendiosos mas hoje em dia o preço de fazer testes moleculares alargados (que pesquisam muitos genes) já é equivalente a testar poucos genes por métodos mais antigos (<500€). Nos doentes tratados no SNS, e nos casos em que os testes moleculares estão indicados, o seu custo é suportado pelo sistema. O doente pode decidir que quer realizar estes testes a “título privado”, suportando o seu custo, mas necessitará sempre de uma prescrição médica para esse efeito.

Atualmente começam a utilizar-se, em situações específicas, métodos alternativos de testagem molecular como a biópsia líquida, em que a pesquisa destas mutações é feita no sangue doente (ao invés de ser realizado numa amostra do tumor como habitual).

## 10 Como funciona o acesso a inovação terapêutica, nomeadamente terapêuticas dirigidas, em Portugal?

Quando são desenvolvidos novos medicamentos, entre os quais as terapêuticas dirigidas a alvos, os mesmo têm sempre que ser estudados em ensaios clínicos em que seja demonstrada a sua capacidade de tratar a doença.

Com base nesses estudos, e no caso dos países europeus, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) toma a decisão de aprovar ou não a entrada de um medicamento no mercado.

Após essa autorização, e especificamente em Portugal, há uma entidade designada INFARMED que toma a decisão de participar a utilização destes medicamentos no SNS. Este processo é ainda muito demorado levando a um atraso no acesso aos medicamentos inovadores. Excepcionalmente existem Programas designados “de acesso precoce” que permitem que um doente seja tratado no SNS com um medicamento inovador antes da decisão de comparticipação (que permite o uso “livre” no SNS). No sistema privado, após aprovação da EMA, os medicamentos podem ser utilizados imediatamente.

Apesar dos custos associados quer às novas terapêuticas quer aos próprios testes moleculares, os benefícios destas terapêuticas devem ser tidos em conta, pelo seu impacto na sobrevivência dos doentes, e até certo ponto, porque estamos a “poupar” ao evitar a utilização de medicamentos que não seriam eficazes para os doentes com mutações.

## 11 Em que fase da luta contra o Cancro do Pulmão está a medicina?

Os avanços no diagnóstico e no tratamento do Cancro do Pulmão têm sido imensos nos últimos anos, com um impacto real na sobrevivência dos doentes . Há ainda muito a fazer mas caminhamos cada vez mais no sentido de transformar o Cancro do Pulmão numa doença crónica e não num atestado de morte.

**Cada doente é responsável por ter um papel ativo na gestão da sua doença. Se tem Cancro do Pulmão, esteja informado sobre o seu tipo e sobre a presença de alterações moleculares que possam ter impacto no seu tratamento. Fale com o seu médico.**

[www.pumonale.pt](http://www.pumonale.pt)

patrocinado por:



**PULMONALE**  
ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE LUTA  
CONTRA O CANCRO DO PULMÃO