

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

Catarina Travancinha¹ , Gonçalo Fernandez¹ 

¹ Departamento de Radioterapia Hospital CUF Descobertas/ Instituto CUF Oncologia

ABSTRACT

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

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

IMAGEM IN-ROOM

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

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

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

RADIÓMICA

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

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

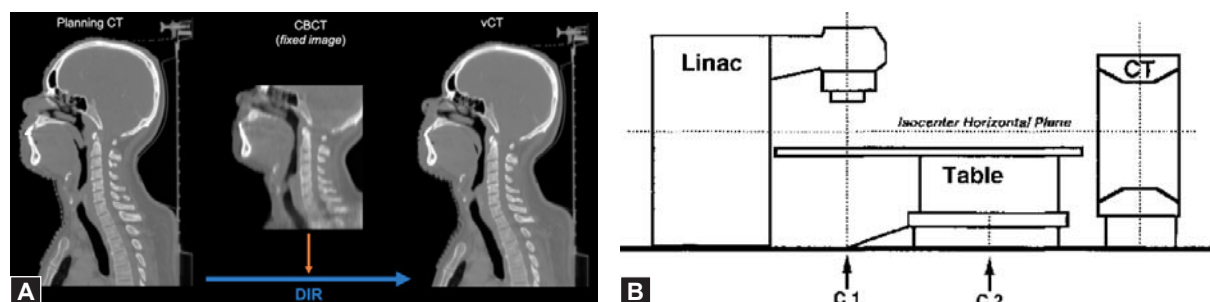
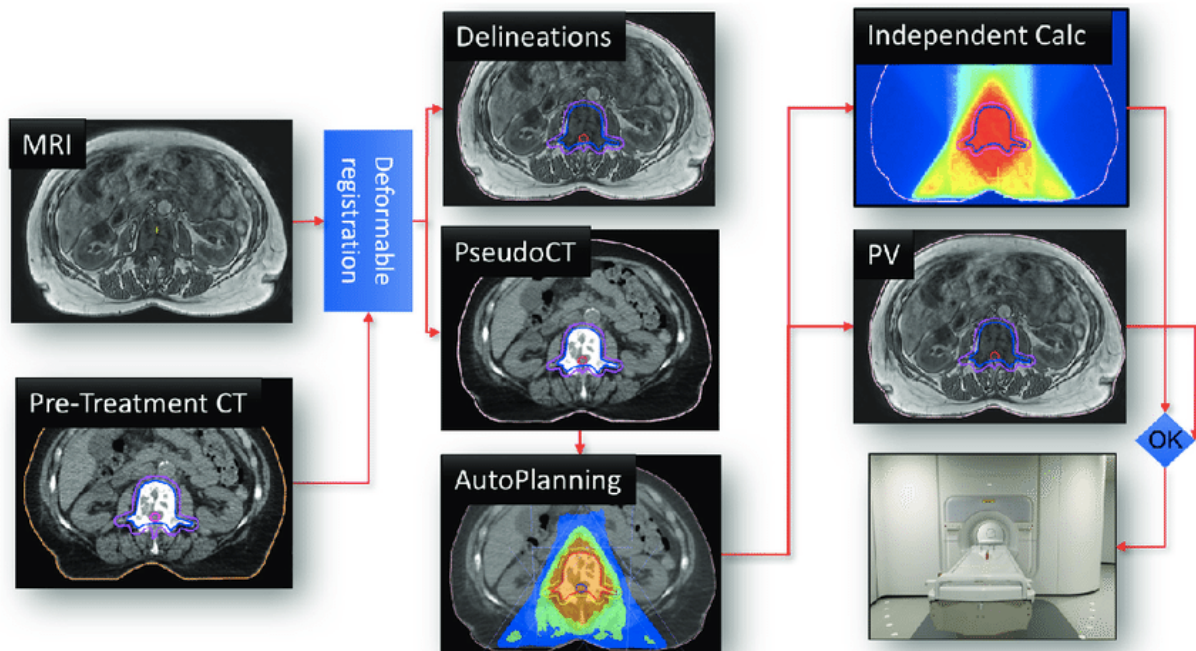


Figura 2. Fluxo de trabalho em linha do tratamento MRI-Linac. A RMN em linha é registada na TC pré-tratamento para gerar uma TC deformada e para se transferirem os contornos pré-tratamento. É gerado automaticamente um plano de IMRT, que é validado através de cálculos de dose independentes e, após a verificação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



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

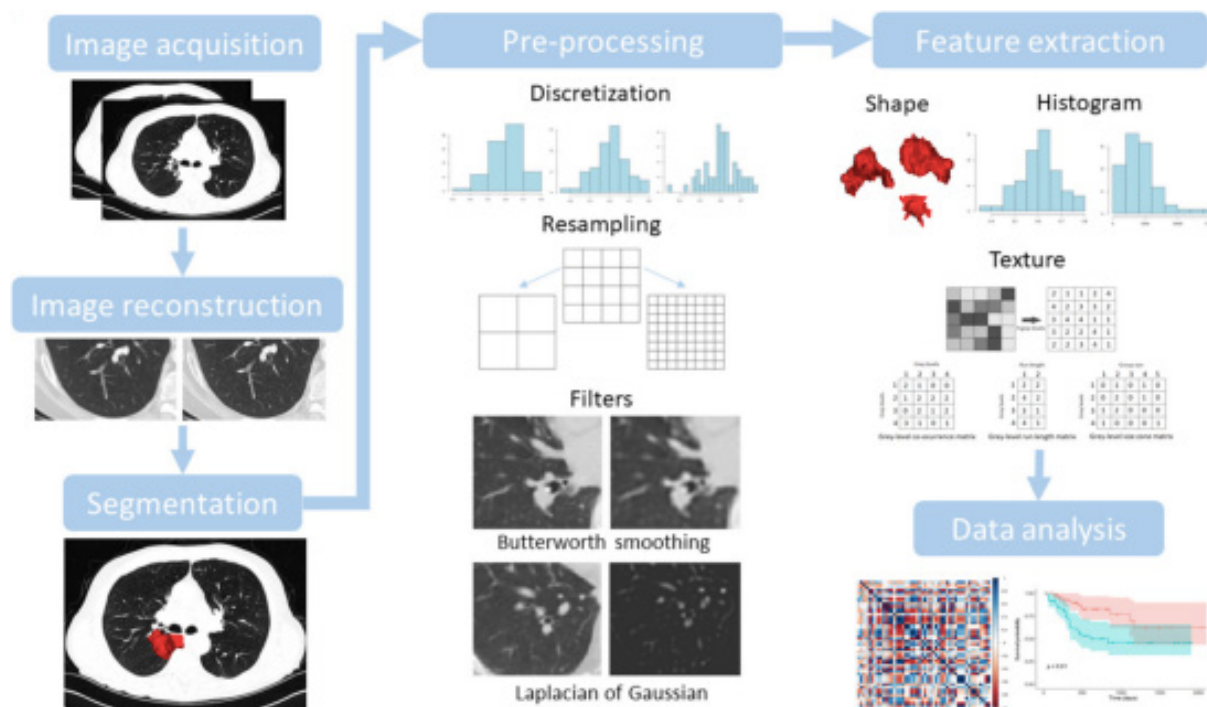
Uma das utilizações mais frequentemente estudadas da radiómica é para aplicações de medicina personalizada no Cancro do Pulmão de não pequenas células (NSCLC)¹³.

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

rar o desempenho dos radiologistas na detecção de tumores, podendo ainda ser melhorados pela radiómica¹⁵. Alguns modelos demonstraram bons resultados na antecipação de nódulos potencialmente malignos, com uma precisão de 80%, melhor do que as pontuações de risco McWilliams¹⁶ e Lung-RADS¹⁷ recentemente desenvolvidas. No entanto, o modelo ideal a aplicar permanece desconhecido.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

ART ORIENTADA POR BIOMARCADORES

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

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

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

1) Biomarcadores séricos e/ou tecidulares:

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

celular, podem estar associadas à resposta à radiação.

2) Biomarcadores de danos e reparos no DNA:

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

3) Biomarcadores de apoptose e/ou de angiogênese:

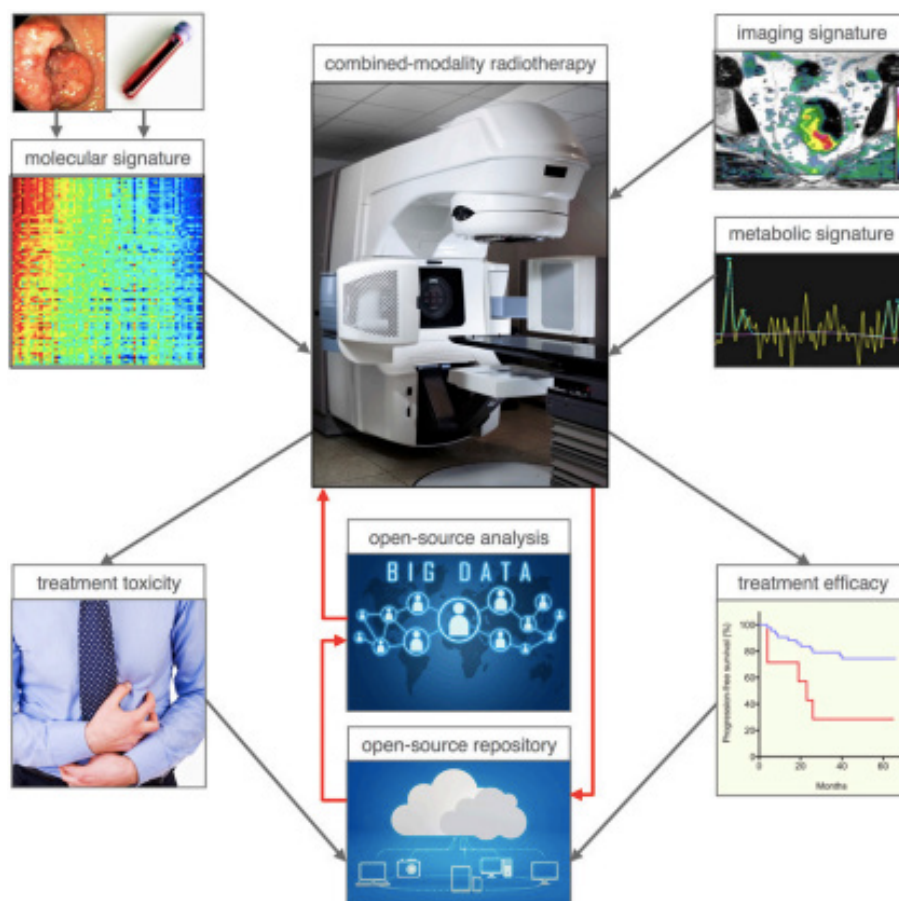
- Caspase-3 é uma enzima chave na via apoptótica. A detecção de caspase-3 clivada pode indicar apoptose em resposta à RT.
- CD31 e CD34, marcadores de células endoteliais, podem ser usados para avaliar alterações na vasculatura tumoral e na angiogênese em resposta à radiação.

4) Biomarcadores inflamatórios e de resposta imunológica:

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

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

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



IMPACTO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

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

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

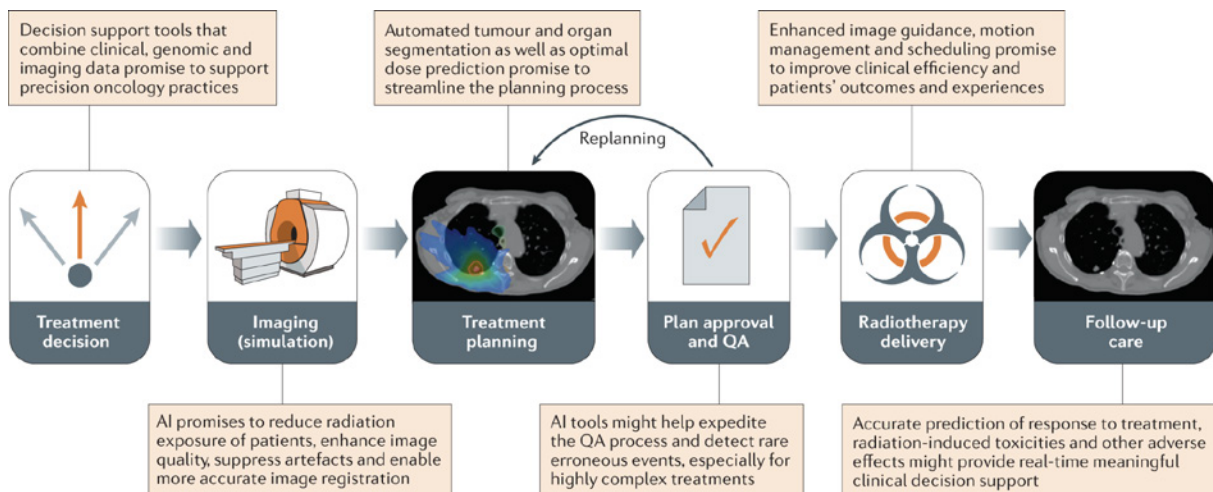
O avanço futuro da ART depende da nossa capacidade de lidar com a quantidade cada vez maior de dados que obtemos à medida que vemos mais imagens, contornos, restrições dosimétricas, etc. A maior complexidade dos planos de tratamento e necessidade crescente de transferência entre sistemas para integração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

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

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

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

Figura 5. Inteligência Artificial (IA) na Radioterapia³¹.



RADIOTERAPIA PERSONALIZADA

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

Escalonamento de dose personalizado:

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

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

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

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

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

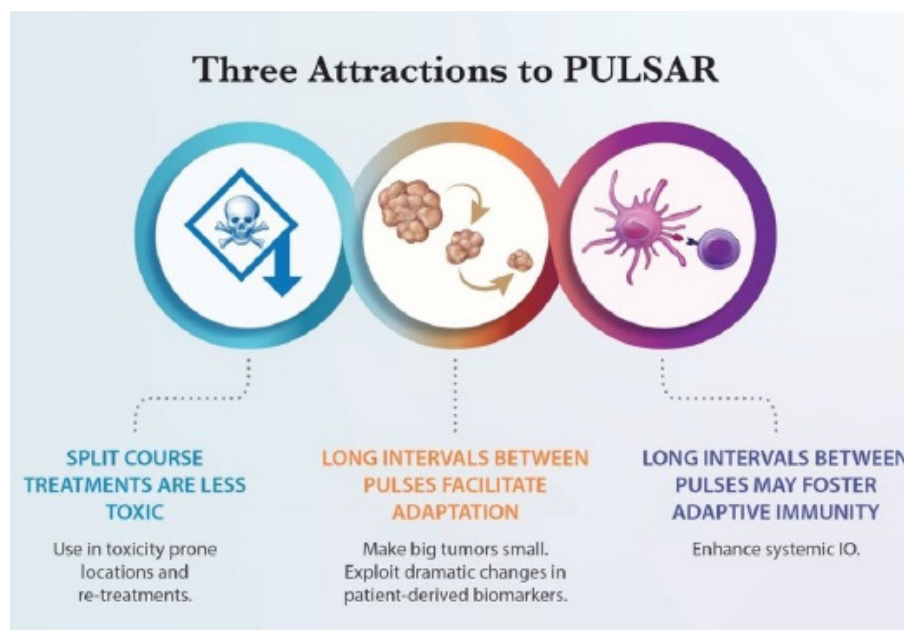
Integração clínica

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

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

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

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



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

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

CONCLUSÃO

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

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

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

Conflito de interesses:

Não existe qualquer conflito de interesses.

Nota

Artigo escrito de acordo com o antigo acordo ortográfico.

ORCID

Catarina Travancinha  0000-0001-9683-9131

Gonçalo Fernandez  0009-0004-0162-1703

REFERÊNCIAS

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

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

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