

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. XVIII, N.º 2; 2021

PÁGINA DA DIREÇÃO

EDITORIAL

ARTIGO DE REVISÃO

**20 years managing malignant pleural mesothelioma:
a review of our experience and the quest for the optimal
prognostic marker**

*João Nunes Caldeira, Sofia Rodrigues Sousa,
Ana Maria Figueiredo, Alice Pêgo, Fernando Barata*

ARTIGOS ORIGINAIS

**A multicentric analysis of prognostic factors in
malignant pleural mesothelioma**

*Mafalda Baptista, Juliana Barata, Sara Costa-Martins,
Maria Jesus Valente, Maria Gabriela Oliveira Fernandes, Sandra
Saleiro, Madalena Souto Moura, Conceição Souto Moura,
Adriana Magalhães, Maria Salete Valente*

**Dois anos de Pembrolizumab em monoterapia para
o tratamento do carcinoma pulmonar de não-pequenas
células, o que se segue? – uma reflexão baseada
em dados da prática clínica**

*Sara Costa-Martins, Salete Valente, Alice Pêgo,
Ana Figueiredo, Fernando Barata*

DESTAQUES – 9.º CONGRESSO PORTUGUÊS DO CANCRO DO PULMÃO

Resumos das Comunicações

Resumos dos Posters

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão



Corpo Redatorial

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

Conselho Científico

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

Direção do GECP

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



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 18. Número 2, 2021

Página da direção..... 5

Editorial..... 7

Artigo de revisão

20 years managing malignant pleural mesothelioma:
a review of our experience and the quest for the optimal
prognostic marker 9

*João Nunes Caldeira, Sofia Rodrigues Sousa,
Ana Maria Figueiredo, Alice Pêgo, Fernando Barata*

Artigos originais

A multicentric analysis of prognostic factors in malignant
pleural mesothelioma..... 19

*Mafalda Baptista, Juliana Barata, Sara Costa-Martins,
Maria Jesus Valente, Maria Gabriela Oliveira Fernandes,
Sandra Saleiro, Madalena Souto Moura, Conceição Souto
Moura, Adriana Magalhães, Maria Salete Valente*

Dois anos de Pembrolizumab em monoterapia para
o tratamento do carcinoma pulmonar de não-pequenas
células, o que se segue? – uma reflexão baseada
em dados da prática clínica 29

*Sara Costa-Martins, Salete Valente, Alice Pêgo,
Ana Figueiredo, Fernando Barata*

Destaques – 9.º Congresso Português do Cancro do Pulmão

Resumos das Comunicações 40

Resumos dos Posters..... 43



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Novos desafios

A criação do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECp) pretendeu, na sua génese, juntar esforços na promoção do conhecimento em Oncologia Torácica, nas suas múltiplas vertentes.

Recentemente, com a alteração dos seus estatutos, evoluiu para IPSS. Foi então possível alcançar um enquadramento mais amplo e de maior proximidade à população. Esta via possibilitou a concretização de inúmeras acções dirigidas a uma audiência mais vasta no contexto da oncologia pulmonar.

A vaga pandémica que se instalou em 2020 veio colocar novos desafios, pondo à prova os métodos e testando a capacidade de mantermos intactos os nossos objectivos.

Recorrendo de forma sistemática aos canais telemáticos de comunicação, foi possível manter os projectos em curso na área investigacional e concretizar algumas das habituais reuniões do GECp. Apesar de terem ocorrido num formato diferente, originaram seguramente novos desafios a todos os interlocutores.

A concretização do 9.º Congresso Português do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão no passado mês de outubro de 2021 que decorreu maioritariamente sob a forma presencial foi sem dúvida um dos pontos altos desse ano.

Dentro desta perspectiva de mudança, alterámos o logotipo do GECp.

Lançámos ainda um novo desafio, o de evoluirmos para a concretização do 1.º Congresso Português do Cancro do Pulmão, previsto para este ano. Trata-se sem dúvida de uma tarefa complexa tendo em conta as incertezas que ainda subsistem no contexto pandémico actual.

Fica a confiança de que, embora se mantenham as incertezas, estamos perante uma nova geração de especialistas dedicados e atentos à evolução da abordagem multidisciplinar do cancro do pulmão. A sua entrada no GECp permite-nos encarar com tranquilidade a evolução dos projectos lançados e constituir novas bases de entendimento e inovação para plataformas futuras de colaboração no âmbito deste grupo.

Paulo Costa
Janeiro 2022



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

O mesotelioma pleural maligno (MPM) é um tumor raro de mau prognóstico intimamente ligado a uma exposição previa a asbestos. A maioria dos doentes surgem em fase avançada. Encontramos sobrevida mediana entre os 6 a 8 meses para doentes exclusivamente tratados com a melhor terapêutica de suporte e 12 a 16 meses para aqueles tratados com quimioterapia.

Em Portugal, diagnosticamos e tratamos cerca de sete dezenas de doentes por ano. Escassa percentagem são diagnosticados em fase cirúrgica pelo que a maioria recebe quimioterapia complementada pontualmente com radioterapia paliativa.

Nesta revista, duas robustas revisões nacionais sobre MPM partilham quer diferentes scores de prognóstico em função dos diferentes grupos de risco, quer o impacto dos fatores clínicos no prognóstico desta neoplasia. Ambos apontam ajudas preciosas na abordagem dos nossos doentes.

Pembrolizumab, em monoterapia, para doentes com carcinoma não pequenas células avançado e expressão de PDL 1 superior ou igual a 50% está recomendado. Num estudo publicado neste número da revista, os autores partilham a sua experiência sobre a evolução clínica após 35 ciclos ou dois anos de tratamento com enfoque num segundo curso do fármaco na ausência de toxicidade relevante.

Decorreu entre os dias 21 a 23 de Outubro de 2021 em Albufeira, o 9.º Congresso do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Asseguradas todas as normas de prevenção contra a COVID 19, o congresso em modelo misto, foi um espaço e um tempo para partilha de saberes e experiências. Divulgamos na revista as comunicações e posters apresentados durante a reunião. Um valioso contributo, com a participação dos mais variados centros a nível nacional, para o avanço do conhecimento sobre a doença oncológica torácica.

Convidamos todos os especialistas e internos em formação específica de pneumologia, oncologia médica, radio oncologia, cirurgia torácica entre outros para enviarem os seus trabalhos para a revista. Investigar, partilhar e divulgar permite a todos uma atualização permanente nesta área tão importante quanto apelativa da pneumologia oncológica.




Fernando Barata
Editor



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO^{do}

20 years managing malignant pleural mesothelioma: a review of our experience and the quest for the optimal prognostic marker

20 anos de abordagem do mesotelioma pleural maligno: uma revisão da nossa experiência e a procura pelo marcador prognóstico ideal

João Nunes Caldeira^{1*} , Sofia Rodrigues Sousa¹ , Ana Maria Figueiredo¹ , Alice Pêgo¹, Fernando Barata¹ 

¹ Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

* joaoncaldeira@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare, but aggressive incurable cancer. A variety of prognostic tools have been developed to guide clinicians and patients in the management of MPM regarding the most appropriate therapy and survival time.

Objectives: To evaluate the usefulness of the Brims' decision tree analysis, the EORTC prognostic score, the CALGB prognostic groups, the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), and the LENT prognostic score in our MPM patients.

Methods: Local retrospective database analysis of patients with MPM diagnosed between 2000 and 2020. The different prognostic scores were applied and MPM group risks' evolution was analyzed. Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics 25.

Results: A total of 67 patients were evaluated (55 males, 82.1%). Epithelioid MPM was the commonest histological type (51 patients, 76.1%). Median overall survival (OS) was 11 months (IQR 23) and median progression free-survival (PFS) was 7 months (IQR 12.5). Survival distributions were statistically significantly different for the Brims' and the mGPS' groups (respectively, $\chi^2 = 7.188$, $p = .027$, and $\chi^2 = 6.46$, $p = .04$). For EORTC, CALGB and LENT score, there were not statistically significant differences in survival distributions (respectively, $\chi^2 = .57$, $p = .811$; $\chi^2 = 7.978$, $p = .157$; and $\chi^2 = 1.23$, $p = .267$). Brims' model and mGPS statistically significantly predicted OS (respectively, $F(1,57) = 11.1$, $p < 0.01$, and $F(1,32) = 6.846$, $p = .01$). EORTC, CALGB and LENT failed to statistically significantly predict OS (respectively, $F(1,44) = .003$, $p = .955$; $F(1.43) = .722$, $p = 0.4$; and $F(1,14) = 1.193$, $p = .293$).

Conclusion: The small number of patients included and missing data for some parameters are limitations of our analysis. However, to our knowledge, this was the first study and the largest cohort to address MPM prognostic

scores in our country. In our cohort, the Brims' model and mGPS were useful in predicting survival. Both are simple tools with easily accessible parameters and should be considered for clinical practice.

Key-words: Mesothelioma, malignant, survival analysis, prognosis

© 2021 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/>).

RESUMO

Introdução: O mesotelioma pleural maligno (MPM) é um cancro raro, mas agressivo e sem cura. Têm sido desenvolvidas diversas ferramentas na tentativa de ajudar os clínicos e os doentes na abordagem do MPM, particularmente no que concerne à escolha da terapêutica apropriada e à sobrevida.

Objetivos: Avaliar a utilidade da Brims' decision tree, do EORTC prognostic score, do CALGB prognostic groups, do modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), e do LENT prognostic score nos nossos doentes com MPM.

Métodos: Foi conduzida uma análise retrospectiva de todos os doentes com MPM diagnosticados entre 2000 e 2020. Os diferentes scores de prognóstico foram aplicados, tendo-se avaliado a evolução da sobrevida em função dos diferentes grupos de risco para o MPM.

Resultados: Foram avaliados um total de 67 doentes (55 homens, 82,1%). O MPM epitelíóide foi o tipo histológico mais comum (51 doentes, 76,1%). A sobrevida global mediana (OS) foi de 11 meses (IQR 23) e a sobrevida livre de progressão mediana (PFS) foi de 7 meses (IQR 12,5). A sobrevida foi diferente de modo estatisticamente significativo entre os grupos do modelo de Brims e do mGPS (respetivamente, $\chi^2 = 7.188$, $p = .027$, and $\chi^2 = 6.46$, $p = .04$). Para os scores EORTC, CALGB e LENT, não existiram diferenças estatisticamente significativas na distribuição da sobrevida (respetivamente, $\chi^2 = .57$, $p = .811$; $\chi^2 = 7.978$, $p = .157$; e $\chi^2 = 1.23$, $p = .267$). O modelo de Brims e o mGPS previram a OS de modo estatisticamente significativo (respetivamente, $F(1,57) = 11.1$, $p < 0.01$, e $F(1,32) = 6.846$, $p = .01$). Os scores EORTC, CALGB e LENT não conseguiram prever de modo estatisticamente significativo a OS (respetivamente, $F(1,44) = .003$, $p = .955$; $F(1,43) = .722$, $p = 0.4$; e $F(1,14) = 1.193$, $p = .293$).

Conclusão: O reduzido número de doentes e a inexistência de dados de alguns parâmetros são limitações da nossa análise. No entanto, do nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a abordar os diferentes scores de prognóstico do MPM no nosso país. Na nossa coorte, o modelo de Brims e o mGPS demonstraram-se úteis na previsão da sobrevida. Tratam-se de ferramentas simples, que incorporam parâmetros facilmente acessíveis, e que, por isso, sugere-se a sua consideração na a prática clínica.

Palavras-chave: Mesotelioma pleural maligno, sobrevida, prognóstico

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCTION

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is a rare, aggressive, and incurable cancer. It carries a very poor prognosis which is reflected in the median overall survival of (OS) of approximately 12 months¹ and survival rates at 1 and 3 years of, respectively, 38% and 7%.²

MPM has limited therapeutic options. Surgery is only indicated for highly selected patients and in the context of clinical trials or multimodality treatment. The vast majority ends up receiving systemic therapy with platin-based chemotherapy plus pemetrexed^{1,2}, although it has potential side effects and only a modest survival benefit.³

Given the scarcity of available therapeutic options, it would be advisable to carry out an individual assessment of risk or prognosis. Several features have been proposed as predictors of worse prognosis, such as performance status (PS), non-epithelioid histology, elevated platelet (PLT) and white blood cell (WBC) counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), or immunohistochemistry features.³⁻⁵ A variety of tools have also been developed in an attempt to facilitate prognostic stratification and best guide management. The application of these indexes is even recommended in the latest British Thoracic Society *Guidelines for the investigation and treatment of malignant pleural mesothelioma*.⁶ The proposed tools have different complexities and incorporate different clinical, laboratory, and histological parameters. Some are specific of MPM, namely the decision tree analysis (Brims' model)⁷, and others are non-specific, namely the European Organization for Research and Treatment Cancer Prognostic Score (EPS)⁸, the Cancer and Leukemia Group B score (CALGS)⁹, the modified Glasgow Prognostic Tool (mGPS)^{10,11} or, in individuals with malig-

nant pleural effusion (MPE), and the Lactate dehydrogenase [LDH] pleural fluid (L), Eastern Cooperative Oncology Group PS (E), NLR (N) and tumor type (T) – LENT score¹². Through its application, patients are divided into different groups, with a greater or lesser risk of an unfavorable prognosis:

- The Brims model incorporates clinical (weight loss, PS), histological, and laboratory (hemoglobin, albumin) findings to classify patients in 4 groups (1 to 4, the lowest with the best prognosis)⁷;
- EPS uses patient's age and PS, presence and subtype of histologic diagnosis, and WBC count at presentation to categorize patients in favorable or unfavorable prognosis groups⁸;
- CALGS incorporates the presence of non-epithelioid histology, weight loss or chest pain, high PLT and WBC count, low hemoglobin, high serum LDH, advanced age, and PS, and categorizes patients in 6 groups (groups 1 to 6, the lowest with the best prognosis)⁹;
- mGPS takes into account albumin and hemoglobin levels, and divides patients into 3 groups (0, 1, and 2, the lowest with the best prognosis)^{10,11};
- LENT score classifies patients into low, moderate, and high-risk groups.¹²

Particular emphasis is given to the decision tree analysis in published guidelines.^{6,13} Our study aims to review our experience in the management of MPM, to investigate possible prognostic markers for MPM, and to assess the usefulness of the Brims model and, as a secondary analysis, of the other proposed prognostic scores (EPS, CALGS, mGPS and LENT score) in our patients with MPM.

METHODS

Study population

We retrospectively selected adult patients with MPM between January 2000 to December 2020 followed at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Informed consent was waived because of the retrospective design of the study and the high mortality rate.

Data collection

We collected clinical, demographic, laboratory, radiological, and histological data, regarding age, gender, ECOG PS, survival, hemoglobin, white blood cell and platelet count, serum albumin and LDH levels, pleural fluid LDH, and biopsy result. OS was considered from the date of diagnosis of MPE until the date of death or the date of the last hospital visit. Progression-free survival (PFS) was defined as the time elapsed between treatment initiation and the date progression was observed. The Brims' decision tree, the EPS, the CALGBS, the mGPS, and the LENT score were applied according to the published literature and MPM group risks' evolution was analyzed.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® 25. Continuous variables are presented as median and interquartile range (IQR) or mean and standard deviation (SD) whenever had normal or non-normal distribution, respectively. Categorical variables are presented as numbers. Qualitative data are described using relative frequencies. As OS was a variable with non-normal distribution, between groups comparison was performed with the Mann-Whitney U or the Kruskal-Wallis H test whenever groups had two or more levels, respectively. Kaplan-Meier survival analysis was conducted to compare survival dis-

tributions between treatment modalities or the scores different MPM group risks and the log-rank test to determine if there were differences in the survival distributions. Whenever there were differences, pairwise log-rank comparisons were conducted to determine which groups had different survival distributions. The Spearman's rank-order correlation was run to assess the strength and direction of the association/relationship between continuous variables. Linear regression was run to understand the effect of the different MPM group risks on OS (*i.e.* if the scores could predict survival). A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline characteristics

Table 1 shows the sample characteristics. A total of 67 patients were enrolled in our study. Most were males ($n=55$; 82.1%) and mean age at diagnosis was 67.5-year-old (± 11.5). Smoking habits, either active or former smoker, were present in 35 individuals (52.3%). Asbestos exposure was found in 26 patients (38.8%). Median OS was 11 months (IQR 23) and median PFS was 7 months (IQR 12.5).

Epithelioid MPM was the commonest histological type ($n=51$; 76.1%), followed by sarcomatoid ($n=10$; 14.9%) and biphasic ($n=6$; 9%) histology. OS and PFS were not statistically significantly different between the different histological subtypes, respectively, $\chi^2(2) = 1.077$, $p = .583$ and $\chi^2(2) = .523$, $p = .77$.

Treatment modality

Chemotherapy (ChT) was used as the 1st-line modality treatment in the majority of patients ($n=47$; 71.2%). A platinum plus pemetrexed was the

Table 1. Sample characteristics

Age at diagnosis (years)*	67.5	(11.5)
Gender, n (%)		
Male	55	(82.1)
Female	12	(17.9)
Smoking habits, n (%)		
Active smoker	16	(23.9)
Former smoker	19	(28.4)
Non-smoker	29	(43.3)
Unknown	3	(4.5)
Asbestos exposure, n (%)		
With asbestos exposure	26	(38.6)
Without asbestos exposure	25	(37.3)
Unknown	16	(23.9)
Overall survival (OS) [months]*	11	(23)
Progression-free survival (PFS) [months]*	7	(12.5)

* Mean (SD) or median (IQR) were used whenever variables followed a normal or non-normal distribution, respectively.

preferred regimen (n = 31; 53.5%). Radical surgery alone was employed in 2 patients (3%), a combined surgery plus ChT modality in 10 (15.2%), and best supportive care (BST) in 7 (10.4%). Median OS (IQR) was 64,5 (-), 11 (12,25), 28,5 (37,75) and 2 (3,5) months for, respectively, surgery alone, ChT alone, surgery plus ChT or BST. OS was statistically significantly different between the different treatment modalities, $\chi^2(3) = 15.716, p < 0.01$. Patients that underwent surgery (either alone or in multimodality regimen with ChT) had a median estimated OS of 28.0 (95% CI, 1.66 to 54.3) months, which was longer than the other treatments. The survival distributions for the interventions were statistically significantly different, $\chi^2(3) = 30.999, p < .001$.

Prognostic factors

Table 2 shows different laboratory findings at diagnosis and Table 3 displays the differences in median OS for some proposed prognostic markers in the literature. Median NLR was 4.13 (IQR

Table 2. Laboratory findings at diagnosis*

Hemoglobin (g/dL)	12.42	(2.05)
Leucocytes (x10 ⁹ /L)	9.57	(5.02)
Neutrophils (x10 ⁹ /L)	6.6	(2.64)
Lymphocytes (x10 ⁹ /L)	1.52	(0.92)
Platelets (x10 ⁹ /L)	357	(188)
Serum lactate dehydrogenase (LDH) (U/L)	288	(151.5)
Pleural LDH (U/L)	942	(953.67)
Serum albumin (g/dL)	3.5	(0.67)
C reactive protein (mg/dL)	7.14	(7.24)
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)*	4.13	(2.71)
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)*	255	(167)

* Mean (SD) or median (IQR) were used whenever variables followed a normal or non-normal distribution, respectively.

2.71) and PLR was 255 (IQR 167). There was a no statistically significant small negative correlation between NLR and OS and PLR and OS (respectively $r_s(65) = -.075, p = .644$ and $r_s(65) = -.104, p = .523$). Median OS was not statistically significantly different between LDH, PLT, and NLR cut-off values of 500 U/L, 400x10⁹/L and 5, respectively, and males and females, respectively $U = 56.5, z = -1.45, p = .260$; $U = 287.5, z = .597, p = .550$; $U = 196.5, z = 1.122, p = .267$; and $U = 289.0, z = .054, p = .957$.

Table 3. Differences in OS (months) for some proposed prognostic factors in the literature

	Median	IQR	p-value
Non-epithelioid histology	7	(25)	.583
Platelets > 400x10 ⁹ /L	9	(10.75)	.55
NLR > 5	7	(30)	.267
Serum LDH > 500 U/L	30	(64)	.26
Male gender	11	(19.5)	.957

Table 4. Characterization of Brims' decision tree groups*

	n	(%)	Age at diagnosis**		OS**	
Group 2	10	(15,9)	62	(12,6)	39	(57)
Group 3	22	(34,9)	66	(11,1)	14	(21,5)
Group 4	31	(49,2)	71	(10,9)	14	(15,5)

* In 4 patients there was insufficient data to classify them. ** Mean (and SD) or median (and IQR) were used whenever variables followed a normal or non-normal distribution.

Prognostic tools

a) Brims decision tree

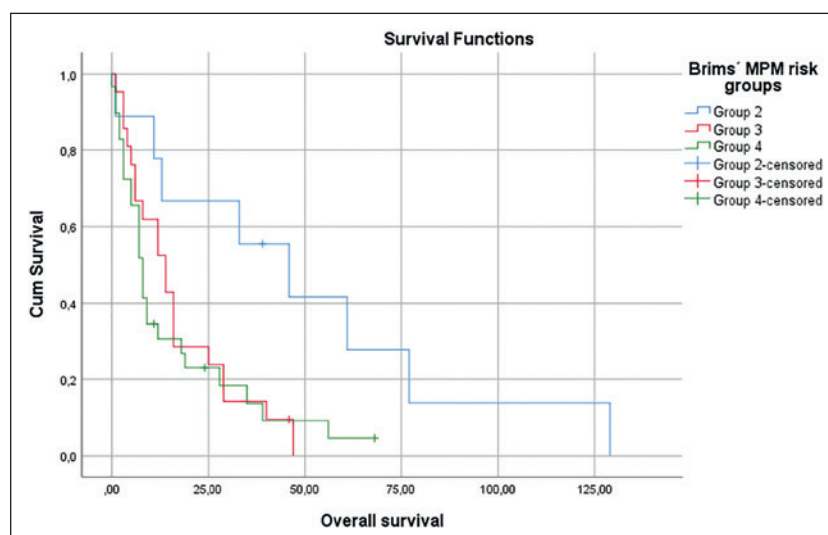
Brims' MPM group risks were as follow: group 2, 10 patients (15.9%); group 3, 22 (34.9%); and group 4, 31 (49.2). There were insufficient data to characterize 4 patients. *Table 4* displays a summary characterization of the Brims' MPM risk groups. OS were statistically significantly different between the different Brims model groups, $\chi^2(2) = 7.732, p = .021$. Patients of group 2 had an estimated OS of 46 months (95% CI, 14.278 to

77.722). This was longer than the OS of group 3 or group 4 which had identical median time to death of 14.00 (95% CI, 7.333 to 20.667) months and 8 (95% CI, 5.772 to 10.228) months, respectively. The survival distributions for the 3 groups were statistically significantly different, $\chi^2(2) = 7.188, p = .027$ – *Figure 1*. There was a statistically significant difference in survival distributions for group 2 vs group 3, $\chi^2 = 5.193, p = .019$, and group 2 vs group 4, $\chi^2 = 6.018, p = .014$. However, the survival distributions for groups 3 and 4 were not statistically significantly different, $\chi^2 = .266, p = .606$. Brims' model statistically significantly predicted OS ($F(1,57) = 11.1, p < .01$).

b) Other scores

Prognostic groups in the EPS were: good prognosis, 30 patients (62.5%), and poor prognosis, 18 (37.5%). There was insufficient data to characterize 19 patients in this score. Median OS was not statistically significantly different between EPS

Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for Brims decision tree prognostic groups



groups, respectively $U = 264.5$, $z = .566$, $p = .572$). The survival distributions were not statistically different ($\chi^2 = .057$, $p = .811$) between groups.

CALGBS prognostic groups were as follow: group 1, 1 patient (2.2%); group 2, 3 (6.5%); group 3, 16 (34.8%); group 4, 4 (8.7%); group 5, 17 (37%); and group 6, 6 (10.9%). Median OS was not statistically significantly different between CALGBS groups, $\chi^2(5) = 10.805$, $p = .055$). The survival distributions were not statistically different ($\chi^2 = 7.978$, $p = .157$) between groups.

In regards to mGPS, prognostic groups were as follows: group 0, 8 patients (22.2%); group 1, 17 (47.2%); and group 2, 11 (30.6%). There was insufficient data to characterize 31 patients in this score. OS was statistically significantly different between mGPS groups, $\chi^2(2) = 6.145$, $p = .046$. Patients of mGPS group 0 had an estimated OS of 46 (95% CI, 28.319 to 63.681) months, which was longer than for groups 1 and 2, respectively, 9 (95% CI, 2.277 to 15.723) months; and 7 (95% CI, 4.078 to 9.922) months. The survival distributions for the mGPS groups were statistically significantly different, $\chi^2(2) = 6.46$, $p = .04$. There was a statistically significant difference in survival distributions for group 0 vs group 1, $\chi^2 = 4.183$, $p = .041$, and group 0 vs group 2, $\chi^2 = 6.650$, $p = .01$. However, the survival distributions for groups 1 and 2 were not statistically significantly different, $\chi^2 = .687$, $p = .407$.

LENT score incorporated 3 group risks, being: low risk, 7 patients (41.2%); intermediate, 9 (52.2%); high, 1 (5.9%). There was insufficient data to characterize 17 patients in this score. OS was not statistically significantly different between groups, $\chi^2(3) = 9.756$, $p = .185$). The survival distributions were not statistically different ($\chi^2 = 1.23$, $p = .267$).

mGPS statistically significantly predicted OS ($F(1,32) = 6.846$, $p = .01$). EPS, CALGBS and

LENT failed to statistically significantly predict OS (respectively, $F(1,44) = .003$, $p = .955$; $F(1,43) = .722$, $p = .4$; and $F(1,14) = 1.193$, $p = .293$).

DISCUSSION

Mesothelioma is an aggressive cancer with limited therapeutic options. In our population, it was more common in males, the epithelioid subtype was more prevalent, the age at diagnosis was 67.5 years and survival was around one year, which is in line with what is described in the literature.^{1,2}

Regarding our country, the epidemiology of MPM is still scarce.¹⁴ Concerning the baseline characteristics of the population, our data is in line with a recent study carried out by Baptista et al.¹⁵ Greater investment in research in this area could help to better understand the profile of mesothelioma patients in Portugal and check for regional differences.

Asbestos exposure was described in 38.6% of patients, which turns out to be a small percentage given it was similar to non-exposure (37.3%). In 16 individuals (23.9%) there was no reference to asbestos, and as so exposure may be underestimated. It is well-known that documenting and quantifying asbestos exposure can be difficult: it may not be recalled or recalled erroneously or by the possibility of compensatory damages; the level and type of exposure may be different in the same workplace; and nonoccupational exposure may also have a role.²

Platinum-based chemotherapy in combination with pemetrexed was the treatment of choice in most patients with advanced disease, according to existing guidelines.^{6,13,16} It yields the highest tumor response rates but has potential side effects and only modest survival.³ In our cohort, patients treated with surgery (alone or with ChT) had lon-

ger OS compared to other regimens BST, probably referable to a lower staging at diagnosis and better fitness of the patients. This emphasizes the urge to better predict the prognosis for better management of our patients, in a case-by-case risk-benefit assessment.

Some clinical, analytical, histological, and immunohistochemical features have been proposed as prognostic factors³⁻⁵ and we tested some. Contrary to expected, OS did not statistically differ between patients regarding LDH, PLT, and NLR cut-off values of 500 UL-1, 400x10⁹/L and 5, respectively, and between gender. NLR and PLR also had a no statistically significant negative correlation with OS. There remain some questions on the usefulness of these parameters. For example, as with other malignancies, inflammation may play a role in MPM carcinogenesis and inflammatory markers, such as NLR and PLR are proposed to predict a worse outcome. However, although the NLR is more or less consensual and may even be associated with the histological subtype of MPM^{3,4,17}, there are still controversies regarding its real value¹⁸ and the ideal cutoff point, which has varied in studies.⁴ On the other hand, the usefulness of the PLR does not seem to be relevant.³

The use of prognostic tools has recently gained interest and is recommended in guidelines.⁶ This topic, especially the Brims decision tree, has already been evaluated in our country with similar results to ours.¹⁵ However, to our knowledge, an assessment of the different prognostic scores has never been performed in our country. In our study, survival distributions were statistically significantly different for the Brims' and the mGPS' groups, and these scores statistically significantly predicted OS. The differences in OS between Brims' groups 3 and 4, and mGPS groups 1 and 3 were not statistically significant, which raises some questions on potential limitations of these

tools. Nevertheless, these are validated and simple tools with easily accessible parameters that can be used in daily practice.^{3,7} Probably the small number of patients influenced our results and newer studies with larger populations will give more robust conclusions. For EPS, CALGBS and LENT score, there were not statistically significant differences in survival distributions, and these scores failed to statistically significantly predict OS. These scores should be used with precaution. EPS and CALGBS are complex indexes and despite having generated some scientific interest in the past, they are rarely used outside the context of clinical trials.^{3,19} As for the LENT score, it is validated not only for MPM but for other cancers¹², and its use is relatively simple. Our results were surprising, but probably the missing data had some influence. Larger and better-designed studies could give us more insights. Finally, none of these scores take treatment options into account. As treatment modality can influence OS, prognostic scores that incorporate treatment regimen could be valuable. Thus, the use of such scores, such as the one developed recently by Katakoo *et al.*¹⁹, should deserve some interest.





Our study had some limitations. The small sample, the retrospective design, and the existence of missing data are limitations of the analysis. However, it encompasses an assessment of the different scores and, as mentioned, it is the first study to do so in our country.

CONCLUSIONS

In our cohort, median OS was inferior to 1 year. Treatment modality including surgery seemed to be related to longer OS, probably referable to a lower staging at diagnosis and better fitness of the patients. The Brims' model and mGPS were useful

in predicting survival. Both are simple tools with easily accessible parameters and should be considered for clinical practice. As the Brims' model takes into account clinical, histological and laboratory parameters and the mGPS considers only laboratory findings, we believe that the Brim decision tree should deserve a preferential approach.

ORCID

João Nunes Caldeira  0000-0001-7949-1946
Sofia Rodrigues Sousa  0000-0001-8043-3874
Ana Maria Figueiredo  0000-0002-7949-8440
Fernando Barata  0000-0002-6306-0938

REFERENCES









- Kim RY, Sterman DH, Haas AR. Malignant Mesothelioma: Has Anything Changed? *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(3):347-360.
- Asciak R, George V, Rahman NM. Update on biology and management of mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):1-13.
- Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012;7(3):587-594.
- Brims FJH, Maskell NA. Prognostic factors for malignant pleural mesothelioma. *Curr Respir Care Rep*. 2013;2:100-108.
- Motta AB, Pinheiro G, Antonângelo L, et al. Marcadores morfológicos de prognóstico no mesotelioma maligno: um estudo de 58 casos. *J Bras Pneumol*. 2006;32(4):322-332.
- Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73(March):i1-i30.
- Brims FJH, Meniawy TM, Duffus I, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):573-582.
- Curran BD, Sahmoud T, Therasse P, Meerbeeck J Van, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic Factors in Patients With Pleural Mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):145-152.
- Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998;113(3):723-731.
- McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(3):257-262.
- Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer*. 2011;104(4):726-734.
- Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014;69:1098-1104.
- Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS / ESTS / EACTS / ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1900953.
- Fernandes A. Epidemiologia do mesotelioma. *Revista GECP*. 2015;XII(2):25-30.
- Baptista M, Fernandes G, Magalhães A, et al. Mesotelioma pleural maligno: casuística de 20 anos. *Pulmonology*. 2020;26((Esp Cong 1)):5-59.
- Baas P, Fennell D, Kerr KM, van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(July):v31-v39.
- Chen N, Liu S, Huang L, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(34):57460-57469.
- Meniawy TM, Creaney J, Lake RA, Nowak AK. Existing models, but not neutrophil-to-lymphocyte ratio, are prognostic in malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1813-1820.
- Kataoka Y, Yamamoto Y, Otsuki T, et al. A new prognostic index for overall survival in malignant pleural mesothelioma: The rPHS (regimen, PS, histology or stage) index. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(6):562-568.



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO^{do}

A multicentric analysis of prognostic factors in malignant pleural mesothelioma

Análise multicêntrica dos fatores de prognóstico no mesotelioma pleural maligno

Mafalda Baptista^{1,6,*} , Juliana Barata¹ , Sara Costa-Martins¹ , Maria Jesus Valente¹ ,
Maria Gabriela Oliveira Fernandes^{2,7,8} , Sandra Saleiro³ , Madalena Souto Moura⁴ , Conceição Souto Moura^{5,7},
Adriana Magalhães², Maria Salete Valente¹ 

¹ Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

² Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

³ Serviço de Pneumologia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal

⁴ Serviço de Anatomia patológica, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal

⁵ Serviço de Anatomia patológica, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

⁶ Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

⁷ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁸ i3S – Institute for Research and Innovation in Health, Porto, Portugal

* mafmbaptista@gmail.com (Mafalda Baptista)

ABSTRACT

Background: Malignant pleural mesothelioma is a rare entity with poor prognosis, linked to previous asbestos exposure. The main goal of this study was to analyse the impact of clinical factors on mesothelioma prognosis.

Methods: Retrospective cohort study of patients with malignant pleural mesothelioma in three Portuguese institutions, from 1999 to 2020. Statistical analysis was performed with Kaplan–Meier method and Cox regression using IBM SPSS® v25.

Results: 60 patients were included, with male predominance (70%) and a median age of 69 years old. At diagnosis, 61% had advanced TNM stage (TNM III-IV) and 18% had an ECOG-PS ≥ 2 . Asbestos exposure was stated in 48%. Epithelioid mesothelioma was the most prevalent histological subtype (81%). The majority received first line chemotherapy, in 10% combined with surgery, and two patients received immunotherapy after progression. Median overall survival (OS) was 13 months and median progression free survival was 10 months. A lower OS was observed in patients with ECOG-PS ≥ 2 , age ≥ 70 years, TNM stage III-IV, anaemia, and hypoalbuminemia. Applying the decision tree model proposed by *Brimms et al.* in our population, a significant difference in median OS was observed between the risk groups. In a multivariate analysis using Cox regression, *Brimms* risk group 4, older age and advanced TNM stage were identified as independent negative prognostic factors.

Conclusion: Recognition of these prognostic factors at diagnosis and use of specific prognostic models can help guide malignant pleural mesothelioma management.

Keywords: Malignant mesothelioma, pleural tumours, prognosis, survival analysis, asbestos.

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

RESUMO

Introdução: O mesotelioma pleural maligno é uma entidade rara com mau prognóstico, associada à exposição prévia a asbestos. O objetivo principal deste estudo foi analisar o impacto dos fatores clínicos no prognóstico do mesotelioma.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com mesotelioma pleural maligno em três instituições portuguesas, de 1999 a 2020. A análise estatística foi realizada com o método de *Kaplan-Meier* e regressão de Cox com o software IBM SPSS® v25.

Resultados: Foram incluídos 60 doentes, com predomínio do sexo masculino (70%) e idade mediana de 69 anos. Ao diagnóstico, 61% apresentavam estadió TNM avançado (TNM III-IV) e 18% tinham ECOG-PS ≥ 2 . 48% tinha registo de exposição a asbestos. O subtipo histológico epitélioide foi o mais prevalente (81%). A maioria recebeu quimioterapia de primeira linha, em 10% combinada com cirurgia e dois doentes receberam imunoterapia.

A sobrevida global mediana (SG) foi 13 meses e a sobrevida livre de progressão mediana foi 10 meses. A SG foi menor nos doentes com ECOG-PS ≥ 2 , idade ≥ 70 anos, estadió TNM III-IV, anemia e hipoalbuminémia. Aplicando o modelo de árvore de decisão proposto por *Brimms et al.* na nossa população, observou-se uma diferença significativa na SG entre os grupos de risco. Na análise multivariada, o grupo de risco 4, idade avançada e estadió TNM avançado foram identificados como fatores independentes de prognóstico negativo.

Conclusão: O reconhecimento destes de fatores prognósticos no momento do diagnóstico e o uso de modelos prognósticos específicos podem orientar a abordagem do doente com mesotelioma pleural maligno.

Palavras-chave: Mesotelioma maligno, neoplasias pleurais, prognóstico, análise de sobrevivência, asbestos.

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida.

Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCTION

Mesothelioma is a rare tumour with origin in mesothelial cells, more frequently from the pleura (81%). Malignant pleural mesothelioma (MPM) affects mainly males and people older than 60

years old. It has a poor prognosis, with a median survival of 12 months and 5-year survival of 5-10%.¹ In the United States and Europe, MPM accounts for 3000 and 5000 deaths per year, respectively.²

There is a well-established causal relationship with asbestos exposure, with a latency period that

can reach 40 years.^{2,3} These mineral fibres can be found in multiple materials, such as tiles and thermal insulators, and have numerous applications in construction and industry. Most patients were exposed to asbestos in the occupational setting.³

Incidence varies greatly with geographic location, depending on the pattern of asbestos use.^{2,3} In Europe, asbestos use peaked between 1945 and 1990 and peak incidence was expected around 2020, but there are some hot spots.¹⁻³ In developing countries, where the use of asbestos is not yet regulated, a rise is expected in the coming years.² Use and commercialization in Portugal has been banned since 2005 (Decree-Law no. 101/2005, 23/06/2005).

MPM arises from an unregulated immune response to asbestos, in which mesothelial cells undergo malignant transformation due to a continuous inflammatory response and escape from immune surveillance.² Other risk factors include exposure to erionite and ionizing radiation. Genetic predisposition can also contribute, and a familial form associated with BAP1 gene mutation is well known.³

Pleural biopsy by thoracoscopy is the gold standard for diagnosis, allowing histological and immunohistochemical confirmation and definition of the histological subtype.³

The updates in the 8th edition of TNM for Mesothelioma were based on the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) staging project and included reorganization of T and N categories and redefinition of stage IV as only M1.⁴⁻⁶ Significant differences were observed between clinical and pathologic staging, so PET-CT and invasive node staging is recommended in patients suitable for surgery.³

In the recent European guidelines, chemotherapy (ChT) with pemetrexed plus platinum doublet

remains the first line therapy, despite its limited effectiveness. Several studies with immunotherapy and target therapies are underway, which can bring great advances in the coming years.³ NCCN guidelines already include nivolumab (+/- ipilimumab) and pembrolizumab as options in systemic therapy.¹ Surgical approach should be reserved for highly selected patients as part of multimodality treatment. Treatment choice must take into account multiple variables and be decided by a multidisciplinary board.^{1,3}

Several prognostic factors have been described in MPM, including histological subtype and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS). However, there is no single prognostic factor to define treatment allocation. Prognostic scores are preferable but, to date, none has been validated for clinical practice.³ Multiple scores have been proposed by different organizations, including the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Cancer and Leukaemia Group B (CALGB).^{7,8} More recently *Brimis* and colleagues proposed the decision tree model, which uses parameters routinely available at the time of diagnosis to define risk groups with different survival.⁹

The main goal of this study was to identify clinical factors with impact on MPM prognosis. Secondary objectives included applying the decision tree model in our population, demographic and clinic characterization of patients with MPM and description of diagnostic and therapeutic approach.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective observational cohort study of patients diagnosed with MPM between 1999 and 2020 in three Portuguese hospitals – Centro Hos-

pitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ) and Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOP). This study was conducted according to the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics committee of each institution (CHUCB 61/2020-14/12/2020; CHUSJ 296/20-26/11/2020; IPOP 331R/020-18/12/2020).

Patients were identified from the database of Pathology Departments. Histologic confirmation of MPM was required for inclusion in the study. Data were collected from digital clinical records and included demographic, clinical and pathological features, diagnostic and treatment approach, overall and progression free survival.

8th edition TNM staging for MPM was used. Age was divided in two groups, with a cut-off at 70 years old. Anaemia was defined as a value of haemoglobin under 12 g/dl and hypoalbuminemia as a value of albumin under 3,5 g/dl.

Statistical analysis was performed with Software IBM SPSS® v25 and p-value <0.05 was considered statistically significant. Missing data were treated by listwise deletion method.

Survival analysis was performed with Kaplan–Meier method, using log-rank test. To evaluate prognostic factors associated with MPM, a univariate and multivariate Cox regression analysis was performed.

The decision tree model for MPM prognosis proposed by *Brimms* and colleagues in 2016 was applied in this study population. It includes weight loss, ECOG-PS, histological subtype, haemoglobin and albumin values.⁹

RESULTS

60 patients with MPM were included, with male predominance (70%) and a median age of 69

years old (range 39-84). 48,3% were 70 years old or more. Patient, diagnosis, and treatment data are presented in Table I.

At diagnosis, 53,1% of patients reported significant weight loss and 17,9% had an ECOG-PS of 2 or more. 60,8% had advanced stage disease, with TNM stage III or IV. 29,5% of the patients had anaemia (haemoglobin <12 g/dL) and 30% had hypoalbuminemia (albumin <3,5 g/dL).

Previous asbestos exposure was documented in 48,3% of the cases, but 41,7% had no data on this subject. 44,2% of patients had smoking habits.

The diagnosis was made mainly through percutaneous pleural biopsy (53,3%) and medical thoracoscopy (20%). Epithelioid mesothelioma was the main histological subtype (80,7%). Most MPM were right-sided (62,5%).

Most patients received first line ChT (88,7%), mainly with pemetrexed plus platinum doublet, but only 34% had second line ChT or rechallenge at disease progression. 2 patients received immunotherapy with Nivolumab after progression. Radiotherapy (RT) was performed in 26,8% of the patients, mainly prophylactic procedure-tract RT. Multimodality treatment with surgery and adjuvant ChT was performed in 6 patients (10%), 4 of whom also had RT. Surgery included pleurectomy and decortication (P/D) in 4 cases and extrapleural pneumonectomy (EPP) in 2. 11,3% of the patients got only best supportive care (BSC).

The median OS observed was 13 months (95% CI 7,4-18,6), with median progression free survival of 10 months (95% CI 7,5-12,5). We performed a survival analysis with the Kaplan-Meier method using log-rank test to evaluate differences in survival and a Cox regression analysis to assess prognostic value (Figure 1 and Table II).

Patients aged 70 years or older had shorter OS (Figure 1.a). ECOG-PS ≥ 2 and TNM stage

Table I. Characterization of patients with Malignant pleural mesothelioma included in the study

Variable	Group	n	%
Patient			
Gender	Male	42	70,0
	Female	18	30,0
Weight loss (N=32)	Yes	17	53,1
	No	15	46,9
Anaemia (N=44)	Yes - Hgb <12 g/dl	13	29,5
	No - Hgb ≥ 12 g/dl	31	70,5
Hypoalbuminemia (N=40)	Yes - Alb <3,5 g/dl	12	30,0
	No - Alb ≥ 3,5 g/dl	28	70,0
ECOG-PS (N= 39)	0	20	51,3
	1	12	30,8
	2 - 3	7	17,9
Smoking habits (N=43)	Smokers	7	16,3
	Former smokers	12	27,9
	Non-smokers	24	55,8
Asbestos exposure	Yes	29	48,3
	No	6	10,0
	Unknown	25	41,7
Diagnosis			
Pleural biopsy	Percutaneous	32	53,3
	Medical thoracoscopy	12	20,0
	CT-guided transthoracic	8	13,3
	Surgical	8	13,3
Histological subtype (N=57)	Epithelioid	46	80,7
	Biphasic/mixed	8	14,0
	Sarcomatoid	3	5,3
TNM Stage (N=51)	Stage I	17	33,3
	Stage II	3	5,9
	Stage III	14	27,5
	Stage IV	17	33,3
Decision tree risk group (N=45)	Group 2	15	33,3
	Group 3	13	28,9
	Group 4	17	37,8
Treatment			
Chemotherapy (N=53)	1 st line Chemotherapy	47	88,7
	2 nd line ChT	18	34,0
	Further ChT lines	6	11,3
Surgery	Pleurectomy/Decortication	4	6,7
	Extrapleural Pneumectomy	2	3,3
Radiotherapy (N=56)	Prophylactic procedure-tract RT	12	21,4
	Palliative RT	2	3,6
	Sequential ChT/ thoracic RT	1	1,8

(N=60 if not otherwise specified; Hgb – Hemoglobin; Alb – Albumin; ECOG-PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CT – Computed tomography; ChT – Chemotherapy; RT – Radiotherapy.)

Table II. Prognostic factors of overall survival in malignant pleural mesothelioma: Kaplan-Meier and Cox regression - univariate and multivariate analysis.

Variable	Group	Median OS (months)	Log-rank X ²	Cox regression (Hazard ratio [95% CI])	
				Univariate	Multivariate
Age	< 70	20	5,43 <i>p</i> = 0,020	2,02 [1,09-3,77] <i>p</i> = 0,026	3,91 [1,45-10,53] <i>p</i> = 0,007
	≥ 70	10			
ECOG-PS	< 2	20	29,43 <i>p</i> < 0,001	14,36 [3,93-52,44] <i>p</i> < 0,001	^a
	≥ 2	2			
TNM stage	I - II	20	4,77 <i>p</i> = 0,029	2,10 [1,05-4,22] <i>p</i> = 0,037	2,87 [1,20-6,86] <i>p</i> = 0,018
	III - IV	11			
Chemotherapy	No	1	48,87 <i>p</i> < 0,001	0,04 [0,01-0,16] <i>p</i> < 0,001	0,17 [0,04-0,81] <i>p</i> = 0,026
	Yes	20			
Anaemia	No	20	6,40 <i>p</i> = 0,011	2,40 [1,17-4,92] <i>p</i> = 0,017	^a
	Yes	10			
Hypoalbuminemia	No	20	6,99 <i>p</i> = 0,008	2,59 [1,22-5,49] <i>p</i> = 0,013	^a
	Yes	4			
Decision tree risk group	2 - 3	20	11,81 <i>p</i> = 0,001	3,11 [1,54-6,29] <i>p</i> = 0,002	4,38 [1,81-10,59] <i>p</i> = 0,001
	4	4			

^a Factors already contained in the decision tree model were excluded from the multivariate analysis.

III-IV also showed shorter OS (Figure 1.b-c). The risk of death was more than two times higher in patients with anaemia or hypoalbuminemia (Table II).

Patients that received ChT had a longer OS than those who only got supportive care (Table II). Median OS was higher in patients that performed surgery (22 vs 12 months, *p*=0,352) or RT (18 vs 11 months, *p*=0,248), but the difference was not statistically significant.

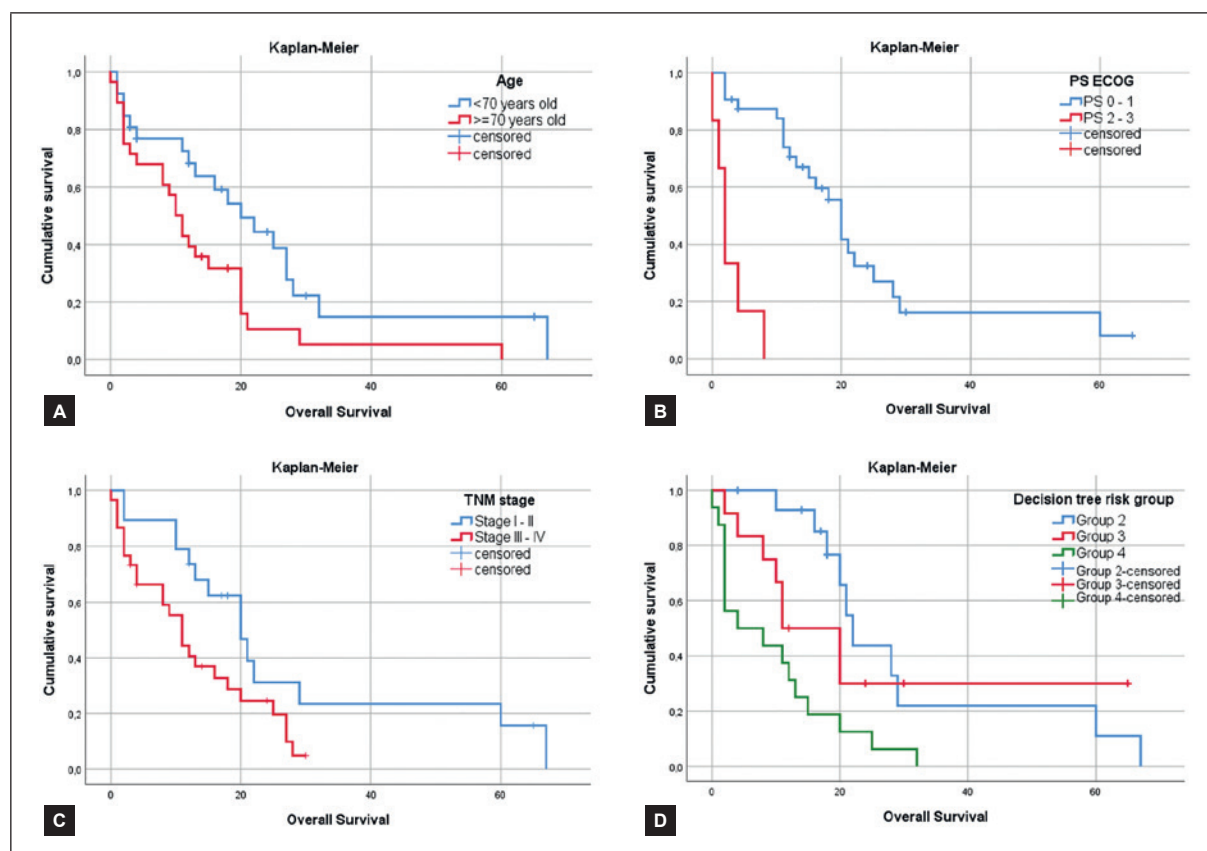
Patients with non-epithelioid histology (11 vs 16 months, *p*=0,108) and weight loss at diagnosis (10 vs 21 months, *p*=0,243) presented shorter OS but it was not statistically significant. Gender, lat-

erality of the tumour, and asbestos exposure did not show an effect on survival.

Patients were allocated to the risk groups of the decision tree model (Table I).⁹ There were no patients in Group 1. We observed that median OS was significantly different between risk groups, with group 4 showing the lower survival (4 months, [IQR 2-13]) (Figure 1.d).

We then included the significant variables in a multivariate analysis with a Cox regression model, eliminating factors that are already contained in the decision tree model (ECOG-PS, anaemia, and hypoalbuminemia). Risk group 4 (HR 4,38), age ≥ 70 years old (HR 3,91) and TNM

Figure 1. Kaplan-Meier overall survival analysis: (a) Age ≥ 70 years old, (b) ECOG performance status ≥ 2 , (c) TNM stage III or IV, and (d) Decision tree risk group 4 were associated with lower overall survival.



stage III-IV (HR 2,87) were identified as independent negative prognostic factors for MPM (Table II). On the other hand, ChT was associated with a better prognosis (HR 0,17).

DISCUSSION

In our study, MPM patients were mainly male, nearly half had 70 years old or more, and older age showed an independent negative impact on

prognosis. Males account for 70 to 84% of MPM cases in multiple studies.^{4,10-14} The median age of MPM patients varies from 62 to 73 years old, probably due to differences in the type of cases selected.^{4,11-13,15} Despite variable cut-offs, several studies corroborate the negative impact of older age on prognosis.^{4,16,17}

Almost half the patients had documented asbestos exposure, but this value may be underestimated due to the large latency period and retrospective design based on clinical records. The

cases without known asbestos exposure may represent the effect of other risk factors like ionizing radiation.³

Advanced TNM stage (III-IV), higher ECOG-PS (≥ 2), anaemia and hypoalbuminemia were also identified as negative prognostic factors in our MPM patients.

TNM stage and ECOG-PS are well-defined prognostic factors. In the IASLC database, overall tumour stage, T and N categories had a statistically significant impact on survival.⁴ Median OS for M1 cases was significantly lower than for cases without metastasis.⁶ Percentage of patients with ECOG-PS of 2 or more varies from 8 to 47.7% in different studies.^{9,12,14,18} An Italian study with a similar size also described ECOG-PS as a significant prognostic factor.¹²

Anaemia is a recognized prognostic parameter in MPM, but haemoglobin cut-offs are heterogeneous, varying from 10 to 14.6 g/dL.^{12,15,19} Hypoalbuminaemia is an indicator of nutritional status and its adverse impact on prognosis has been reported in MPM, as well as in other types of cancer.¹⁸

Patients that received ChT presented longer survival, but this might have been influenced by selection bias since patients with poor performance status are less likely to receive oncological treatment. The percentage of patients treated with ChT was above other reports (53-64%).^{15,18}

The decision tree model proposed by *Brim's* was applied to this population.⁹ This model was designed with data from 482 cases from an Australian institution (derivation cohort) and then tested on a cohort of 174 cases from a British institution (validation cohort). Median OS observed (13 months) was in line with the derivation cohort (12,6 months) and higher than in the validation cohort (9,7 months). OS observed for each of our study groups was within the interquartile range (IQR), with significant differences between groups.

Group 4 was associated with the worst prognosis and median OS was lower than the reference article (4 vs 7,4 months, IQR 3,3 – 11,1).⁹ A systematic review of randomized trials reported higher survival rates in the more recent calendar years, with OS up to 17 months.²⁰

Non-epithelioid histology showed a tendency to lower survival, however, the small number of other histological subtypes did not allow statistical significance. Non-epithelioid mesothelioma is widely described in the literature as a negative prognostic factor.^{4,10,12,13,15} In the IASLC database, epithelioid histology presented a median survival of 19 months, compared to 13 months in biphasic and 8 months in sarcomatoid subtypes.⁴

Right-side predominance was previously reported and it may be related to the anatomy of the right bronchus that allows higher deposition of asbestos on this side.^{13,16} Laterality of tumour did not affect survival in our population, but left-sided tumours have been associated with a better prognosis.¹³

The small number of patients that underwent surgery, RT, and immunotherapy did not allow evaluation of its impact on survival. A multicentric retrospective study of 1365 patients demonstrated a better survival with surgical resection and adjuvant ChT compared to ChT alone. However, those with good prognostic factors, like age under 70 years or epithelioid histology, had similar survival with medical therapy only or surgery.¹⁰ The MARS trial, a randomised controlled trial, revealed high morbidity associated with EPP and no benefit in survival, but some doubts about study design have been elicited.²¹ Results from a similar trial for extended P/D (MARS-2 trial) are awaited. Despite widespread use, prophylactic radiotherapy following drainage or thoracoscopy is no longer recommended. Palliative radiotherapy can be effective for pain relief.³

Since MPM is a rare malignancy, gathering data from multiple institutions and over a long period of time allowed the construction of a larger dataset. However, this can also produce a heterogeneous population concerning diagnostic methods and therapeutic approach.

Analysis of some results was limited by the size of the population and the retrospective design of the study. Missing data on clinical records were handled in a manner to minimize bias. Nevertheless, description of symptoms and pleural fluid management, like pleurodesis, were not generally available and this might undervalue the impact of MPM on morbidity and quality of life.

CONCLUSION

This study describes the experience of 20 years in MPM management in three different Portuguese institutions. Age, TNM stage, and *Brim's* risk group were identified as independent prognostic factors, in accordance with current literature.

Recognizing the prognostic value of these clinical factors at diagnosis can help guide the management of patients with MPM. The application of specific prognostic models for MPM allows the stratification into risk groups, which can represent an additional value for clinical decision.

Acknowledgements

The authors would like to thank all the physicians and health professionals involved in the diagnosis and treatment of patients included in the study.


ORCID

Mafalda Baptista  0000-0002-0426-5941

Juliana Barata  0000-0001-8025-6943

Sara Costa-Martins  0000-0002-8216-5452

Maria Jesus Valente  0000-0002-8973-1373

Maria Gabriela Oliveira Fernandes  0000-0002-3549-0770

Sandra Saleiro  0000-0002-9060-8321

Madalena Souto Moura  0000-0001-6020-5188

Maria Salete Valente  0000-0001-9281-2003

REFERENCES

1. Ettinger D, Wood D, Aisner D, Akerley W, Bauman J, Bharat A. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Malignant pleural mesothelioma. 2021;v2(2021).
2. Yap TA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(8):475-488. doi:10.1038/nrc.2017.42
3. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1900953. doi:10.1183/13993003.00953-2019
4. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1631-1639. doi:10.1097/JTO.0b013e31826915f1
5. Pass H, Giroux D, Kennedy C, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Improving Staging of a Rare Disease Through International Participation. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2082-2088. doi:10.1016/j.jtho.2016.09.123
6. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2112-2119. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.124
7. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):145-152. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.145

8. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998;113(3):723-731. doi:10.1378/chest.113.3.723
9. Brims FJH, Meniawy TM, Duffus I, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):573-582. doi:10.1016/j.jtho.2015.12.108
10. Bovolato P, Casadio C, Billè A, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: A multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):390-396. doi:10.1097/JTO.0000000000000064
11. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, et al. Determinants of Survival in Malignant Pleural Mesothelioma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Study of 14,228 Patients. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145039. doi:10.1371/journal.pone.0145039
12. Berardi R, Fiordoliva I, De Lisa M, et al. Clinical and Pathologic Predictors of Clinical Outcome of Malignant Pleural Mesothelioma. *Tumori J*. 2016;102(2):190-195. doi:10.5301/tj.5000418
13. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol*. 2007;2(10):957-965. doi:10.1097/JTO.0b013e31815608d9
14. Benítez JC, Campayo M, Call S, Bastús R. Malignant Pleural Mesothelioma: The Last 8 Years of Experience in Our Area. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(12):637-638. doi:10.1016/j.arbr.2018.03.005
15. Kao SC, Vardy J, Chatfield M, et al. Validation of prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: A retrospective analysis of data from patients seeking compensation from the New South Wales dust diseases board. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(1):70-77. doi:10.1016/j.clcc.2012.03.011
16. Domen A, De Laet C, Vanderbruggen W, et al. Malignant pleural mesothelioma: single-institution experience of 101 patients over a 15-year period. *Acta Chir Belg*. 2017;117(3):157-163. doi:10.1080/00015458.2016.1272253
17. Ceresoli GL, Grosso F, Zucali PA, et al. Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: Results of a multicenter survey. *Br J Cancer*. 2014;111(2):220-226. doi:10.1038/bjc.2014.312
18. Yao ZH, Tian GY, Yang SX, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Tumor Biol*. 2014;35(7):6839-6845. doi:10.1007/s13277-014-1938-5
19. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: A report from the IASLC staging committee. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):856-864. doi:10.1097/JTO.0000000000000181
20. Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G, et al. Randomized Trials of Systemic Medically-treated Malignant Mesothelioma: A Systematic Review. *Anticancer Res*. 2015;35(5):2493-2501.
21. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):763-772. doi:10.1016/S1470-2045(11)70149-8

Dois anos de Pembrolizumab em monoterapia para o tratamento do carcinoma pulmonar de não-pequenas células, o que se segue? – uma reflexão baseada em dados da prática clínica

Two-year treatment with Pembrolizumab monotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a reflection based on real-world data

Sara Costa-Martins^{1,*} , Salette Valente² , Alice Pêgo³, Ana Figueiredo³ , Fernando Barata⁴ 

¹ Interna de Formação Específica em Pneumologia, Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

² Assistente Hospitalar Graduada Sênior em Pneumologia, do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

³ Assistente Hospitalar Graduada em Pneumologia, Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴ Assistente Hospitalar Graduado Sênior em Pneumologia, do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

* sara.m.costamartins@gmail.com

RESUMO

Introdução e objetivos: A imunoterapia tem introduzido avanços no tratamento do carcinoma pulmonar de não-pequenas células. Contudo, dados da prática clínica atual sobre potenciais grupos respondedores, duração ideal de tratamento e questões de segurança permanecem por esclarecer. Pretende-se produzir uma reflexão sobre a população de doentes com resposta favorável ao Pembrolizumab e como têm evoluído clinicamente longo do tempo.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo de doentes que cumpriram pelo menos 2 anos/35 ciclos de Pembrolizumab, com análise descritiva das características clinicopatológicas e dos resultados médicos obtidos ao longo do período de seguimento.

Resultados: Identificaram-se 23 doentes, maioritariamente, homens (95.7%), diagnosticados com adenocarcinoma (78.3%) em média aos 62.0anos de idade, apresentando bom estado funcional. Durante o tratamento, 69.6% dos casos alcançaram resposta objetiva. À data do estudo, com um seguimento mediano de 35.2meses, 17 doentes estavam vivos e em remissão (73.9%), 7 dos quais (41.1%) com doença controlada por tempo superior a 32.6 (máximo observado de 48.7)meses; entre os que que progrediram (13.0%), apenas 1 alcançou novamente resposta parcial ao fim de 5.1meses desde a reintrodução da imunoterapia. Ocorreram eventos adversos grau >2 em 9 doentes (39%), condicionando diferentes desfechos clínicos; desses, 44% evidenciaram reincidência mesmo após suspensão da imunoterapia.

Discussão e conclusões: Os dados parecem corroborar o potencial benefício duradouro do Pembrolizumab descrito em estudos recentes, com perfil de segurança manejável, embora não desprezível. Na ausência de toxicidade relevante e perante progressão da doença, um segundo curso poderá ser ponderado. Todavia, mais estudos prospectivos e multicêntricos, com maior amostra e longo período de seguimento, são necessários para sustentar estes dados.

Palavras-chave: Carcinoma pulmonar de não-pequenas células, imunoterapia, pembrolizumab, seguimento, prognóstico.

© 2021 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/>).

ABSTRACT

Introduction and objectives: Immunotherapy has introduced advances in the treatment of non-small cell lung cancer. However, data from current clinical practice on potential responder groups, optimal duration of treatment and safety issues remain unclear. It is intended to produce a reflection on the population of patients with a favourable response to Pembrolizumab and how they have evolved clinically over time.

Materials and methods: Retrospective study of patients who completed at least 2 years/35 cycles of Pembrolizumab was conducted, with descriptive analysis of clinicopathological characteristics and medical results obtained during the follow-up period.

Results: Twenty-three patients were identified, mostly men (95.7%), diagnosed with adenocarcinoma (78.3%) at an average age of 62.0-year-old, with good functional status. During treatment, 69.6% of cases achieved an objective response. At the time of the study, with a median follow-up of 35.2 months, 17 patients were alive and in remission (73.9%), 7 of which (41.1%) with disease controlled for more than 32.6 months (maximum observed of 48.7) months; among those who progressed (13.0%), only 1 achieved a partial response again within 5.1 months of reintroduction of immunotherapy. Grade >2 adverse events occurred in 9 patients (39%), leading to different clinical outcomes; of these, 44% showed recurrence even after suspension of immunotherapy.

Discussion and conclusions: The data seem to support the potential lasting benefit of Pembrolizumab described in recent studies, with a manageable, although not negligible, safety profile. In the absence of relevant toxicity and in the face of disease progression, a second course may be considered. However, more prospective, and multicenter studies, with a larger sample and a longer follow-up period, are needed to support these data.

Keywords: Non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, follow-up, prognosis.

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

O carcinoma pulmonar de não-pequenas células (CPNPC) representa o tipo mais comum de neoplasia maligna do pulmão, compreendendo

85 a 90% dos casos¹⁻³. Na sua maioria, não se identificam alterações genéticas alvo de terapêuticas dirigidas e, ao diagnóstico, tendem a apresentar-se em estadios avançados⁴. Os esquemas de quimioterapia contendo platina cons-

tituem opções terapêuticas sistêmicas clássicas, embora com taxas de sobrevida global aos 5 anos inferiores a 7%². Contudo, nos últimos anos, a investigação de novos agentes, nomeadamente de imunoterapia, tem contribuído para uma melhoria do prognóstico e, por conseguinte, para uma mudança do paradigma do tratamento destes doentes⁵.

Especificamente no caso do CPNPC metastático sem mutações tratáveis, dados de segurança e eficácia obtidos em ensaios clínicos randomizados suportaram a aprovação de Pembrolizumab em monoterapia em Portugal, tanto em primeira como em segunda ou outras linhas terapêuticas, de acordo com a expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 50\%$ e $\geq 1\%$, respetivamente), até à progressão da doença ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável⁶. Estudos de seguimento aos três e, mais recentemente, cinco anos têm reforçado os resultados positivos encontrados, demonstrando respostas antitumorais duradouras e benefícios significativos a nível de sobrevivência global e livre de progressão, tolerabilidade e qualidade de vida a longo-prazo⁷⁻⁹. No entanto, alguns pontos permanecem por esclarecer:

- Menos de metade dos doentes candidatos para tratamento em monoterapia com base nos valores de PD-L1 beneficiam com o tratamento e atingem os dois anos de imunoterapia, não sendo conhecidos claros fatores preditores de resposta¹⁰;
- Embora a prática médica atual seja orientada por evidências de ensaios clínicos, resultados em contexto de vida real, referentes ao seguimento dos doentes durante o período subsequente à conclusão dos dois anos do tratamento em questão, acrescentam informações importantes, mas são ainda limitados na literatura¹¹⁻¹²;

- Não está estabelecida a duração ideal do tratamento com Pembrolizumab e se este pode ser continuado por um período mais longo enquanto o fármaco for tolerado ou mesmo reintroduzido perante progressão tumoral, se tiver sido suspenso antes da progressão da doença¹³⁻¹⁴.

O presente estudo tem como principal objetivo proporcionar uma reflexão sobre a população de doentes com cancro do pulmão em estadió avançado que, respondendo favoravelmente à imunoterapia com Pembrolizumab, conseguem completar pelo menos 35 ciclos ou 2 anos de tratamento (como preconizado nos ensaios clínicos randomizados que suportaram a sua aprovação), e sobre a respetiva evolução clínica ao longo do período subsequente, tendo por base a análise de resultados da prática médica regular.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo retrospectivo envolvendo todos os doentes seguidos por CPNPC em consulta de Pneumologia Oncológica de dois hospitais (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira) que, até 1 de setembro de 2021, cumpriram pelo menos 35 ciclos ou 2 anos de tratamento com Pembrolizumab 200mg a cada 3 semanas ou 400mg a cada 6 semanas por via endovenosa.

Após identificação da população a caracterizar, foram recolhidos, através de consulta dos registos hospitalares informatizados, dados demográficos e clinicopatológicos ao diagnóstico, bem como resultados clínicos referentes ao período de tempo desde o início de Pembrolizumab até à data da última avaliação (morte ou data-

-limite do estudo, 01 de setembro de 2021), definindo-se este como o período de seguimento do doente. Foram extraídas informações sobre a resposta inicial ao tratamento e duração da mesma, terapêuticas subsequentes e incidência de efeitos adversos relacionados com a imunoterapia de grau superior a 2. A definição de progressão da doença teve por base uma avaliação segundo os critérios de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1)*.

Foi realizada uma análise descritiva dos dados globais da *coorte* em estudo e, ainda, tendo em consideração a estratificação por linha de tratamento instituída (primeira, ≥segunda linha). Para além de tabelas, os resultados foram apresentados sob a forma de gráfico de modo a tornar visualmente perceptível a evolução de cada doente ao longo do período de seguimento.

O tratamento estatístico foi realizado com recurso ao *software* IBM® SPSS 20.

RESULTADOS

O presente estudo reuniu uma amostra constituída por 23 doentes que iniciaram tratamento com Pembrolizumab em monoterapia entre fevereiro de 2017 e agosto de 2019, 43% dos quais em primeira linha terapêutica, enquanto os restantes teriam cumprido previamente outros regimes sistémicos com quimioterapia.

A Tabela I apresenta as características basais do total de doentes incluídos e agrupados segundo a linha de tratamento instituída no momento de início da imunoterapia. Eram, maioritariamente, doentes do género masculino (95.7%), com história de tabagismo (91.3%) e que, ao diagnóstico, apresentavam idade média de 62.0 anos (intervalo de 40 a 81 anos) e *performance status* entre 0 e 1 segundo a escala *Eastern Cooperative*

Oncology Group (ECOG). Entre os doentes com comorbilidades associadas e necessidade de respetiva medicação crónica (65.2%), o grupo de patologias cardiovasculares foi o mais prevalente (80%), seguido das metabólicas (30.4%), neoplásicas (20%) e, em igual proporção (13.3%) das pulmonares e autoimunes. O tipo histológico mais frequente era o adenocarcinoma, todos com expressão positiva de PD-L1, estando o respetivo valor em concordância com a decisão de cada linha terapêutica; 21 dos casos (91.3%) correspondiam a estadios metastáticos desde o início do tratamento, embora a maioria sem envolvimento do sistema nervoso central.

À data do estudo, o período de seguimento mediano do total de doentes analisados no estudo era de 35.2 (24.2-54.2) meses desde o início do tratamento e 11.0 meses (1.4-27.1 meses) desde a sua suspensão. O subgrupo que já tinha recebido tratamento prévio com quimioterapia apresentou maior tempo de seguimento em relação ao de primeira linha terapêutica (40.9 vs. 30.8 meses).

Na Tabela II encontram-se sumariados dados que refletem a resposta ao tratamento com Pembrolizumab. No global, os doentes mantiveram-se em tratamento durante uma mediana de 24.9 meses e 35 ciclos, até um máximo de 33.5 meses e 47 ciclos. Foi alcançada resposta objetiva (completa ou parcial) em 16 casos (69.6%), ao fim de um tempo mediano de 3.0 meses desde o início do tratamento, de forma similar entre os dois grupos representados na Tabela II; 12 destes doentes (75.0%) mantiveram continuamente a resposta, sem desfechos adversos.

A Figura 1 sistematiza os resultados clínicos dos doentes durante todo o período de seguimento.

Em setembro de 2021, 3 casos (13.0%) tinham evoluído com progressão da doença ao fim de

Tabela I. Características demográficas e clínicas dos doentes ao início do tratamento com Pembrolizumab.

	Total (n= 23)	1.ª linha (n= 10)	≥2.ª linha (n=13)
Género			
Masculino	22 (95.7)	10 (100.0)	12 (92.3)
Feminino	1 (4.3)	0	1 (7.7)
Grupo etário			
<65	14 (60.9)	5 (50.0)	9 (69.2)
≥65	9 (39.1)	5 (50.0)	4 (30.8)
Idade mediana, anos	63 (40-81)	66 (47-81)	59 (40-79)
História de tabagismo			
Nunca fumador	2 (8.7)	0	2 (15.4)
Ex-fumador	8 (34.8)	3 (30.0)	5 (38.5)
Fumador ativo	13 (56.5)	7 (70.0)	6 (46.2)
Comorbilidades			
Sim	15 (65.2)	9 (90.0)	6 (46.2)
Não	8 (34.8)	1 (10.0)	7 (53.8)
ECOG performance status			
0	3 (13.0)	1 (10.0)	2 (15.4)
1	20 (87.0)	9 (90.0)	11 (84.6)
≥2	0	0	0
Histologia			
Adenocarcinoma	18 (78.3)	8 (80.0)	10 (76.9)
Escamoso	2 (8.7)	0	2 (15.4)
Adenoescamoso	1 (4.3)	0	1 (7.7)
Outro	2 (8.7)	2 (20.0)	0
Expressão de PD-L1			
1-49	6 (26.1)	0	6 (46.2)
≥50	17 (73.9)	10 (100.0)	7 (53.8)
Metastização cerebral			
Não	19 (82.6)	9 (90.0)	10 (76.9)
Sim	4 (17.4)	1 (10.0)	3 (23.1)

n -- número de doentes (%)

um intervalo de tempo que variou entre 3.6 e 22.2 meses após a suspensão de Pembrolizumab, o qual foi prescrito em todos como segunda linha de tratamento. Estes tinham obtido resposta par-

Tabela II. Resposta ao tratamento com Pembrolizumab.

	Total (n= 23)	1.ª linha (n= 10)	≥2.ª linha (n=13)
Taxa de resposta objetiva, %	69.6	70.0	69.2
Melhor resposta obtida			
Resposta completa	1 (4.3)	1 (10.0)	0
Resposta parcial	15 (65.2)	6 (60.0)	9 (69.2)
Doença estável	7 (30.4)	3 (30.0)	4 (30.8)
Tempo mediano até resposta, meses	3.0 (2.0-17.2)	2.7 (2.1-5.3)	3.4 (2.0-17.2)
Duração mediana de resposta, meses	33.1 (19.6-na)	27.1 (19.6-na)	37.9 (25.3-na)
Doença progressiva, n (%)	3 (13.0%)	0	3 (23.1%)

n -- número de doentes (%); na -- não atingida.

cial (n= 1) e doença estável (n= 2) com o primeiro curso de imunoterapia. Um segundo curso com o mesmo agente terapêutico foi tentado em 2 doentes deste grupo, mas apenas 1 alcançou novamente resposta parcial ao fim de 5.1 meses desde a data de progressão de doença.

Registaram-se 4 óbitos (17.4%), 2 na sequência do desenvolvimento de outra neoplasia maligna síncrona extratorácica, 1 por progressão da doença apesar de tentativa de um segundo curso de Pembrolizumab e 1 no contexto de toxicidade pulmonar grave imunomediada, desenvolvida após 40 ciclos de tratamento.

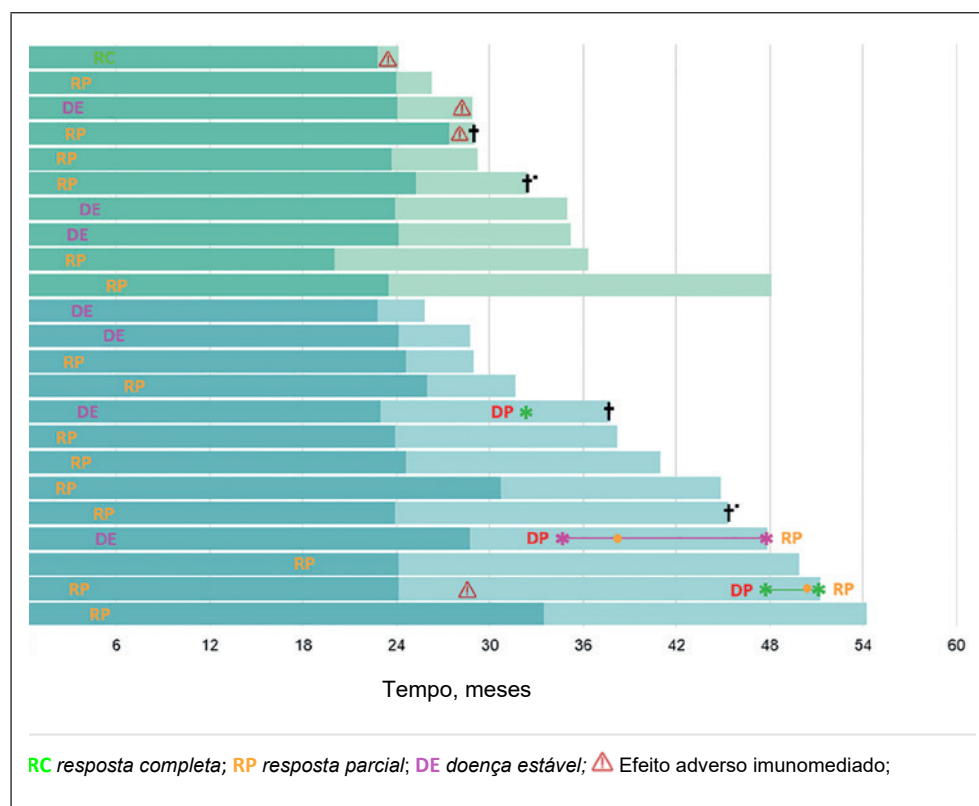
Dos 19 doentes vivos durante o período analisado (82.6%), 17 (89.5%) permaneceram em vigilância ativa, sem evidência de progressão tumoral; 7 destes casos (41.1%) tinham concluído a imunoterapia há pelo menos 12 meses e apresentavam longas durações de doença controlada, superiores a 32.6 (mediana 37.9, máximo observado 48.7) meses. Quando avaliada retrospectivamente a melhor resposta

obtida durante o tratamento, todos tinham apresentado resposta parcial, 3 dos quais tinham cumprido mais de dois anos de imunoterapia por opção.

Ao longo do período avaliado, foram reportados eventos adversos com necessidade de corticoterapia ou mesmo interrupção temporária de imunoterapia em 9 doentes durante o tratamento com Pembrolizumab (39.1%). A idade mediana deste grupo era de 66 (50-81) anos, todos apresentavam *performance status ECOG* 1 e, na glo-

balidade, reuniam outras patologias crónicas (77.7%); a resposta objetiva foi alcançada em 77.7% dos casos. A maioria tinha desenvolvido mais do que um efeito isolado, com atingimento de diferentes sistemas: artrite ($n=6$), pneumonite ($n=3$), colite ($n=2$), dermatite ($n=2$), tiroidite ($n=1$). Em 44% ($n=4$) destes casos, houve reincidência após suspensão terapêutica ao final dos 2 anos (registando-se pneumonite ($n=2$), artrite ($n=2$), colite ($n=1$)), como se observa no gráfico da Figura 1.

Figura 1. Resultados clínicos dos doentes que completaram 35 ciclos ou 2 anos de tratamento com Pembrolizumab, apresentados ao longo do tempo, em meses. As barras escuras representam o período de tempo sob imunoterapia, seguidas pelas barras claras que exibem o período subsequente até à data da última avaliação (morte ou data-limite do estudo).



verde – tratamento instituído em 1.ª linha; azul – tratamento instituído em 2.ª linha ou superior.

Aqueles doentes que não desenvolveram toxicidade relevante durante o período inicial de tratamento, não desenvolveram igualmente efeitos laterais tardios após suspensão do fármaco. Em confrontação, este grupo de doentes tinha idade mediana inferior (59.5 (40-79) anos), menos comorbilidades (57.1%) e incluía, também, doentes com *ECOG* 0; nestes, a resposta objetiva foi atingida em 64.3%.

DISCUSSÃO

Este trabalho pretende produzir uma reflexão sobre a experiência clínica com doentes diagnosticados com CPNPC metastático que cumpriram um primeiro curso de tratamento com Pembrolizumab, apesar das limitações que se reconhecem como inerentes a este tipo de estudo.

Foram identificados todos os doentes com CPNPC metastático que, à luz das evidências de ensaios clínicos e consequentes atualizações das linhas de orientação terapêutica, completaram pelo menos 2 anos/ 35 ciclos de Pembrolizumab em monoterapia. Em Portugal, este regime terapêutico foi primeiramente aprovado para doentes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e que tivessem recebido pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia e, mais tarde, em primeira linha naqueles com PD-L1 $\geq 50\%$ ⁶. Este facto, justifica a diferença a nível do tempo de seguimento observado entre os dois subgrupos (40.9 vs. 30.8 meses), não sendo possível, por isso, efetuar um estudo comparativo dos resultados a longo-prazo encontrados em cada grupo, por enquanto.

De um modo geral, as características clinico-patológicas dos doentes avaliados assemelham-se às descritas na literatura para o CPNPC, à exceção da menor percentagem de doentes no

grupo etário acima dos 65 anos, tal como foi encontrado na população de doentes que completou 35 ciclos/ 2 anos de Pembrolizumab do ensaio *Keynote-010*¹⁵.

Globalmente, os doentes cumpriram a duração preconizada para a imunoterapia, com exceção de três que, perante resposta parcial mantida, prolongaram para além dos 35 ciclos após decisão partilhada entre o médico e o doente, embora com resultados clínicos distintos entre si: 1 faleceu no contexto de toxicidade pulmonar grave recorrente, enquanto os outros, sem história de eventos adversos prévios, evoluíram até à data do estudo sem intercorrências. Estes casos específicos ilustram como o risco de exposição contínua ao tratamento com anti-PD-1 e o respetivo perfil de segurança pode ser variável de indivíduo para indivíduo, devendo, por isso, ser considerados quando se pondera prolongar o tratamento. Além disso, a questão de reintroduzir o fármaco após evento adverso significativo é também relevante, embora ainda não se encontre completamente explorada em dados prospetivos de ensaios clínicos^{14,15}. Um estudo que avaliou a reintrodução de anticorpo anti-PD-1/ PD-L1 em 38 doentes com CPNPC que já tinham desenvolvido um evento adverso imunomediado grave verificou que 48% evoluiu sem novas ocorrências, 26% teve uma recorrência do evento inicial e 26% apresentou um novo evento¹⁶. Estes dados parecem reforçar a ideia de que a duração ideal do tratamento seja baseada em informações individuais, como: gravidade dos efeitos imunomediados anteriores, *performance status* do doente, disponibilidade de tratamentos alternativos e resposta inicial observada durante o tratamento.

Ainda a propósito de dados de segurança, a incidência de eventos adversos significativos relacionados com o tratamento, neste estudo, foi superior à descrita na literatura (relatos com va-

lores a rondar os 20%¹⁴). Os dados encontrados englobam, mais frequentemente, doentes de faixa etária superior e com outras patologias crónicas associadas, contudo, dizem respeito a uma reduzida série, necessitando de mais validação. De forma congruente com outros achados descritos na literatura, os efeitos adversos tardios/ reincidentes, embora mais raros, verificaram-se entre o grupo de doentes que já haviam relatado toxicidade anteriormente sob tratamento com Pembrolizumab, pelo que uma vigilância ativa com identificação precoce de sinais e sintomas relacionados deve ser mantida mesmo após cessação do tratamento para uma intervenção oportuna, muitas vezes desafiante¹⁴.

Relativamente aos resultados clínicos observados, a maioria alcançou resposta objetiva com o Pembrolizumab em monoterapia, de forma célere, dentro do intervalo de tempo expectável para este grupo de respondedores à imunoterapia, e duradoura⁷. Além disso, esses doentes, em comparação com os que apresentaram estabilidade segundo os critérios *RECIST*, progrediram mais lentamente. Quando estudado especificamente o subgrupo de doentes com período de seguimento superior a 12 meses, são também evidentes os benefícios a nível de sobrevivência associados aos doentes com melhor resposta inicial ao tratamento. Entre os casos de doença progressiva, destaca-se um em que, 22 meses após a suspensão do Pembrolizumab, foi possível reiniciar-se um segundo curso de tratamento com o mesmo agente, com novo benefício sustentado. Embora se trate de uma amostra reduzida, estes dados são concordantes com os estudos a longo-prazo dos ensaios clínicos *Keynote-001*, *-010* e *-024*, que conduziram às *guidelines* internacionais atuais⁷⁻⁹.

Em resumo, os resultados apresentados refletem o contexto real em que decorre a prática

médica. Este facto constitui um ponto de destaque deste estudo, pois a maioria dos dados existentes sobre esta temática na literatura dizem respeito a populações de ensaios clínicos, selecionadas, inseridas num ambiente controlado, diferindo, de certa forma, da população heterogénea encontrada na rotina médica, em que a abordagem clínica é muitas vezes influenciada por fatores externos (socioeconómicos, preferências do doente e respetiva adesão ao tratamento)¹⁷. No entanto, o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, e o reduzido tamanho da população, surgem como limitações do ponto de vista de significado estatístico. As diferenças de amplitude do período de seguimento dos doentes analisados também contribuíram de forma limitante para a interpretação dos resultados encontrados, motivo pelo qual a análise descritiva foi acompanhada pela exposição de casos específicos que mereciam maior destaque.

CONCLUSÃO

Os dados deste estudo traduzem um contexto de mundo real em que decorre a prática clínica de dois serviços dedicados à Pneumologia Oncológica, e revelam o potencial benefício duradouro do Pembrolizumab em doentes com ou sem tratamento prévio com outros regimes terapêuticos sistémicos. Na ausência de toxicidade relevante e perante progressão da doença, caso o fármaco tenha sido suspenso ainda com resposta à terapêutica, um segundo curso poderá ser ponderado, embora ainda seja escasso o tempo de seguimento e a experiência clínica nesse âmbito. O perfil de segurança deste fármaco parece maneável na maioria dos casos, contudo, não desprezível, devendo, sempre, justificar uma atenta vigilância e monitorização, de forma indi-

vidualizada, pois os riscos da exposição contínua a esta classe farmacológica parecem ser relevantes e conduzir a desfechos negativos em determinados doentes.


Permanecem ilações limitadas sobre possíveis associações entre as características basais dos doentes e a eficácia de Pembrolizumab, bem como claros preditores que auxiliem na previsão de maior risco de progressão de doença e de desenvolvimento de efeitos adversos imunomediados. Estes achados necessitam de mais sustentação, pelo que deverão motivar a realização de mais estudos prospetivos e multicêntricos, com maior dimensão de amostra e mais longo período de seguimento.

Conflito de interesses: Não existe qualquer conflito de interesses.

ORCID

Sara Martins  0000-0002-8216-5452

Salete Valente  0000-0001-9281-2003

Ana Figueiredo  0000-0002-7949-8440

Fernando Barata  0000-0002-6306-0938

REFERÊNCIAS

1. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594. doi:10.4065/83.5.584
2. Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(6):653-660. doi:10.1586/14737140.2016.1170596
3. Li F, Dong X. Pembrolizumab provides long-term survival benefits in advanced non-small cell lung cancer: The 5-year outcomes of the KEYNOTE-024 trial. *Thorac Cancer.* 2021;12(23):3085-3087. doi:10.1111/1759-7714.14193
4. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38:1608.
5. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung cancer screening, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(4):412-41.
6. European Medicines Agency/703455/2021. Keytruda (pembrolizumab). An overview of Keytruda and why it is authorised in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_en.pdf. Acedido em 11/2021.
7. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(28):2518-2527. doi:10.1200/JCO.19.00934
8. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1718-1732. doi:10.1016/j.jtho.2021.05.001
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2339-2349. doi:10.1200/JCO.21.00174
10. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824
11. Cramer-van der Welle CM, Verschueren MV, Tonn M, et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep.* 2021;11(1):6306. doi:10.1038/s41598-021-85696-3
12. Cramer-van der Welle CM, Peters BJM, Schramel FMNH, et al. Systematic evaluation of the efficacy-effectiveness gap of systemic treatments in me-

- tastatic nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801100. doi:10.1183/13993003.01100-2018
13. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro. *Annals of Oncology*. 2018;29(8):749 doi:10.1093/annonc/mdy424
 14. Marron TU, Ryan AE, Reddy SM, et al. Considerations for treatment duration in responders to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):e001901. doi:10.1136/jitc-2020-001901
 15. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive, Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1580-1590. doi:10.1200/JCO.19.02446
 16. Metro G, Signorelli D. Immune checkpoints inhibitors rechallenge in non-small-cell lung cancer: different scenarios with different solutions?. *Lung Cancer Manag*. 2020;8(4):LMT18. Published 2020 Jan 16. doi:10.2217/imt-2019-0012
 17. Velcheti V, Chandwani S, Chen X, Pietanza MC, Piperdi B, Burke T. Outcomes of first-line pembrolizumab monotherapy for PD-L1-positive (TPS \geq 50%) metastatic NSCLC at US oncology practices. *Immunotherapy*. 2019;11(18):1541-1554. doi:10.2217/imt-2019-0177

Destques

**9.º CONGRESSO PORTUGUÊS
DO CANCRO DO PULMÃO**
Grande Hotel Sta. Eulália – Albufeira
21 a 23 de Outubro de 2021

Atividades do GECP

Resumos das Comunicações

CO01 – Transferência horizontal de resistência à terapia anti-egfr entre células de cancro do pulmão

Susana Junqueira-Neto^{1,2,3}; Ana Rita Oliveira^{1,2,3}; Joana Fernandes Marques^{1,2}; Gabriela Fernandes^{1,3}; Venceslau Hespanhol^{1,3}; Conceição Souto-Moura⁴; Sónia Almeida Melo^{1,2,3}; José Luís Costa^{1,2,3}; José Carlos Machado^{1,2,3}

¹ I3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto; ² IPATIMUP – Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto; ³ FMUP – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ⁴ Departamento de Patologia, Centro Hospitalar Universitário de São João

Palavras-chave: Cancro do pulmão, resistência terapêutica, terapia dirigida, EGFR

Cerca de metade dos doentes com cancro do pulmão (CP) tratados com anti-EGFR progridem devido à mutação EGFR T790M. Dados clínicos mostram que apenas uma parte das células tumorais que adquirem resistência contém a mutação, sugerindo que a mitose e seleção (transmissão vertical) não são suficientes para explicar a resistência generalizada à terapia. Assim, colocámos a hipótese de que a resistência à terapia anti-EGFR pode ser transferida horizontalmente entre as células de CP.

Como modelo usámos células humanas de CP sensíveis (células S) e células de CP resistentes ao anti-EGFR Erlotinib (células R, positivas para T790M). Ratinhos imunodeficientes foram inoculados com células S apenas num flanco (n = 12), ou com células S e R em flancos opostos (n = 20), tendo sido tratados com Erlotinib três vezes por semana.

A coinoculação de células S e R acelerou o aparecimento do fenótipo de resistência à terapia anti-EGFR nas células S, originando tumores resistentes “de novo” (células SR) e consequente diminuição da sobrevivência livre de recidiva dos animais. A sequenciação de RNA (NGS) revelou que a transferência da resistência se associa a alterações na expressão de genes envolvidos no tráfego intracelular, nomeadamente sobreexpressão dos genes CAV1 e CAV2, validada por qPCR e imunohistoquímica, estando em curso a validação em amostras humanas.

Os nossos resultados sugerem que a resistência induzida pela mutação T790M ao anti-EGFR pode transmitir-se horizontalmente entre as células de CP, resultando na

alteração do padrão transcricional das células sensíveis. Estes resultados questionam o conceito estabelecido de que a aquisição de resistência a terapias dirigidas depende apenas da seleção de células tumorais que contém uma mutação de resistência específica, que é então passada para a descendência. Estes resultados também abrem a porta à utilização da comunicação intercelular e do tráfego intracelular como potenciais alvos terapêuticos.

CO02 – Neoplasias torácicas e COVID-19: Experiência da unidade multidisciplinar de tumores torácicos do CHVNG/E

Raquel Viana¹; Daniel Coutinho²; Eloísa Silva²; Sérgio Campinha²; Margarida Dias²; Telma Costa²; Ana Barroso²

¹ Centro Hospitalar de Leiria; ² Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

Palavras-chave: COVID-19, tumores torácicos

Introduction: Cancer patients have higher risk of Covid-19 infection and may develop severe disease with increased mortality. Thoracic CancERs International CoVid-19 Collaboration Registry (TERAVOLT) is a global consortium that assesses Covid-19 outcomes in this group of patients. **Aim:** Describe TERAVOLT results in a portuguese tertiary care hospital.

Methods: Retrospective study. Patients diagnosed with COVID-19 at from march 2020 to january 2021 were included. Diagnosis was achieved through SARS-CoV-2 RT-PCR.

Results: 31 patients: 71% males, mean age 65,2 years. Most patients had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 1. Regarding smoking history, all women were non-smokers and most male patients were past or active smokers (86,4%). As for histological type, 74,2% had non small cell lung carcinoma (mostly adenocarcinomas); Disease stage was diverse (IV-63%; III-18,5%; II-3,7%; I-14,8%). 77,4% presented at least one comorbidity, with hypertension being the most frequent. 59,1% were not receiving any treatment, while the rest were mostly under palliative systemic therapy. The majority presented compatible symptomatology (71%), whilst 29% were asymptomatic and diagnosed through mandatory screening before treatments or diagnostic examinations. 41,9% were hospitalized although none was admitted to the intensive care unit. Pneumonia was the most frequent complication. Death rate was 16,1%.

Conclusions: Compared to TERA-VOLT published results, there is a lower death rate in our population (16,1% vs. 32%). All deaths occurred in stage IV patients with ECOG PS 2-3, who were diagnosed with COVID-19 during hospitalization. The percentage of asymptomatic patients may be explained by mandatory SARS-CoV-2 PCR screening tests performed before treatments and invasive procedures. Telephonic visits, less frequent immunotherapy dosing schedules and tyrosine kinase inhibitors given for a 2-month period were implemented measures to prevent unnecessary hospital visits. Protocols regarding infection control measures and treatment options in this group of patients should be created.

CO03 – Opiniões, percepções e preocupações relativas a cancro do pulmão partilhadas através das redes sociais em Portugal – social media listening

Ana Rodrigues¹; Inês Vendrell²; Jyoti Chauhan³; Inês Moita²

¹Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE; ²Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A.; ³Novartis Healthcare Pvt. Ltd.

Palavras-chave: Social media listening, cancro do pulmão, redes sociais, perspectiva do doente, cuidador

Introdução: A análise da partilha de opiniões, percepções e preocupações relacionadas com a saúde através das Redes Sociais (RS) – *Social Media Listening* (SML) – constitui uma metodologia cada vez mais relevante para aprofundar o conhecimento sobre interesses e preocupações face à doença na perspectiva de vários intervenientes (doentes, cuidadores, profissionais de saúde). Os dados obtidos por SML são de extrema relevância para melhor compreensão da real perspectiva dos doentes e cuidadores, complementando outras fontes de evidência de mundo real.

Objetivos: Este estudo procura descrever a utilização de RS face a cancro do pulmão (CP), identificando os principais comunicadores e áreas de discussão.

Materiais e métodos: Analisámos retrospectivamente (06/19-05/20) dados de blogues de acesso público, fóruns e redes sociais, através da extração de discussões contendo termos relacionados com CP e cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Para análise da informação utilizámos ferramentas de agregação de RS para 14 países europeus. A informação foi filtrada por um algoritmo automático e revisão manual. Aqui apresentam-se os resultados portugueses.

Resultados: Das cerca de 5200 partilhas referentes a CP e CPNPC, 562 eram relativas a momentos da história da doença oncológica. O canal de comunicação predominante foi o *twitter* (82%), seguido de blogues focados em prevenção (15%). A maioria das partilhas foi gerada por profissionais de saúde (35%), organizações (25%) destacando-se universidades, familiares e amigos de doentes (15%), sendo 6% das partilhas feitas por doentes.

Face aos tópicos discutidos (n=562), o diagnóstico foi o mais frequente (36%) sendo referido essencialmente de forma narrativa (p.e. comunicação de diagnóstico). As causas (26%), o tratamento (21%) e a gestão da doença / cuidados (18%) foram também referidos, sendo este último tópico abordado essencialmente por cuidadores. A realçar o reconhecimento do tabagismo como fator de risco para CP. Relativamente ao impacto da COVID-19 no tratamento destacaram-se partilhas de experiência de profissionais de saúde, sem menção ao impacto no atraso/ cancelamento de tratamentos.

Conclusão: Em Portugal os principais comunicadores nas RS são os profissionais de saúde e a área de discussão mais frequente foi o diagnóstico, contrastando com os resultados europeus em que doentes e cuidadores representam 42% dos comunicadores e o tópico mais referido foi o tratamento, seguido de prevenção e diagnóstico (ESMO 2021). Esta assimetria poderá relacionar-se com diferenças culturais, mas também com a impossibilidade de pesquisa em grupos fechados. Esta análise contempla um período temporal relativamente curto face à COVID-19, podendo ser interessante uma análise para um período mais recente, tendo em vista uma reavaliação das perspetivas dos vários intervenientes relativamente ao real impacto da pandemia na gestão da doença oncológica.

CO04 – Fatores prognósticos no mesotelioma pleural maligno – Um estudo multicêntrico

Mafalda Baptista¹; Maria De Jesus Valente¹; Gabriela Fernandes²; Adriana Magalhães²; Madalena Souto Moura³; Sandra Saleiro³; Maria Saete Valente¹

¹Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira – Covilhã; ²Centro Hospitalar Universitário São João – Porto; ³Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – Porto

Palavras-chave: mesotelioma, prognóstico, sobrevida, asbestos

Introdução: O mesotelioma pleural maligno (MPM) é uma entidade rara e de mau prognóstico, associado na sua

maioria a exposição a asbestos. O objetivo principal deste estudo foi analisar o impacto de fatores clínicos no prognóstico.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo dos doentes com diagnóstico histológico de MPM entre 1999 e 2020 em 3 hospitais portugueses. Foi realizada análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier e análise dos fatores de prognóstico pela regressão de Cox univariada e multivariada, com o Software IBM SPSS v25.

Resultados: Foram incluídos 60 doentes com idade média de 67 ± 11 anos e predomínio do sexo masculino (70%). Ao diagnóstico, 60,8% dos casos apresentavam estadios TNM III-IV, 53,1% referiam perda ponderal significativa e 17,9% tinham PS-ECOG ≥ 2 . 48,3% tinha exposição documentada a asbestos.

O diagnóstico foi feito sobretudo por biópsia pleural percutânea (52,5%) ou toracoscopia médica (20,3%). O principal tipo histológico foi mesotelioma epitelioide (68,3%). 88,7% dos doentes receberam quimioterapia com duplo de platina e pemetrexedo e 26,8% fizeram radioterapia. A abordagem cirúrgica incluiu pleurectomia/decorticação em 4 casos e pneumectomia extrapleural em 2. Após progressão, 2 doentes receberam imunoterapia com nivolumab.

A sobrevida global (SG) mediana foi de 13 meses, com sobrevida livre de progressão mediana de 10 meses.

A SG foi inferior nos doentes com PS-ECOG ≥ 2 (2 *versus* 20 meses, $p < 0,001$), idade ≥ 70 anos (10 vs 20 meses, $p = 0,020$) e estadios TNM III-IV (11 vs 20 meses, $p = 0,029$). Os doentes com anemia ou hipoalbuminémia apresentaram o dobro do risco de morte (HR 2,4 e HR 2,6, respetivamente). Os doentes sob quimioterapia apresentaram maior SG (20 meses vs 1 mês, $p < 0,001$).

Aplicámos o modelo de predição clínica de prognóstico específico para MPM proposto por *Brimms* em 2016. Observou-se uma diferença significativa na SG entre os diferentes grupos de risco ($p = 0,002$), sendo o grupo 4 aquele com menor sobrevida (4 meses, [IQR 2-13]).

Em seguida, incluímos as variáveis significativas numa análise multivariada, eliminando fatores já contidos no modelo de *Brimms* (PS-ECOG, anemia e hipoalbuminémia). Nesta análise o grupo de risco 4 (HR 4,4), idade ≥ 70 anos (HR 3,9) e estadios TNM III-IV (HR 2,9) foram identificados como fatores prognósticos negativos. A quimioterapia apresentou valor prognóstico positivo (HR 0,169).

Conclusão: Metade dos doentes tinha registo de exposição a asbestos, mas este valor pode estar subestimado

devido ao grande período de latência e desenho retrospectivo do estudo.

O reconhecimento do valor prognóstico de fatores clínicos presentes ao diagnóstico pode ajudar a orientar a abordagem do doente com MPM.

A aplicação de modelos de prognóstico específicos para o MPM permite a estratificação em grupos de risco o que pode representar um valor adicional na decisão clínica.

CO05 – Follow-up de doentes com cancro do pulmão que completaram 2 anos de tratamento com pembrolizumab

Sara Costa-Martins¹; Rita Ferro²; Daniela Cardoso²; Lídia Gomes²; Ana Figueiredo²; Alice Pego²; Fernando Barata²

¹ Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira;

² Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Palavras-chave: cancro do pulmão metastático, imunoterapia, pembrolizumab, follow-up

Segundo as orientações disponíveis, a imunoterapia deve ser continuada por um período até 2 anos em doentes com cancro do pulmão metastático que estão a responder ao tratamento, exceto se desenvolverem progressão da doença ou toxicidade excessiva. No entanto, resultados sobre o período subsequente à conclusão deste regime terapêutico são ainda limitados.

Pretendeu-se estudar, na prática médica, a evolução clínica de doentes com cancro do pulmão em estadios avançados que completaram 35 ciclos ou 2 anos de pembrolizumab.

Procedeu-se à análise descritiva das características de uma coorte de 23 doentes que cumpriram 35 ciclos ou 2 anos de tratamento com pembrolizumab e dos respetivos resultados de *follow-up* no que diz respeito a desfecho clínico, duração de resposta, terapêuticas subsequentes e incidência de efeitos adversos graus 3-5.

A amostra em estudo reuniu maioritariamente doentes do género masculino (95%), fumadores (57%), *performance status Eastern Cooperative Oncology Group* entre 0 e 1, com idade mediana ao diagnóstico de 63 anos. O tipo histológico mais frequente era o adenocarcinoma (78%), com expressão positiva de PD-L1, na sua maioria, superior a 50%. A resposta objetiva ao tratamento foi atingida em 70% dos casos, de forma similar entre os dois grupos de doentes submetidos a pembrolizumab como primeira

linha terapêutica (n= 10) vs. previamente tratados com outros regimes (n=13). Em setembro de 2021, o tempo mediano de *follow-up* após conclusão do primeiro curso de imunoterapia foi de 8 meses (2-26); 17 dos 23 doentes mantinham-se em vigilância ativa, sem progressão, 53% dos quais com doença controlada durante pelo menos 12 meses. Entre os desfechos clínicos, 3 (13%) desenvolveram progressão da doença ao fim de um tempo mediano de 4 (4-25) meses após suspensão de pembrolizumab, o qual foi prescrito em todos estes casos em segunda linha de tratamento, conferindo sobrevida livre de progressão de 32 meses; destes, apenas 1 reiniciou o segundo curso de pembrolizumab, com resposta parcial. Registaram-se 4 óbitos (17%), 2 por desenvolvimento de outra malignidade síncrona, 1 por progressão e 1 por toxicidade. Foram reportados eventos adversos grau 3-5 durante o tratamento em 9 doentes (39%) da coorte, 44% dos quais com reincidência mesmo após suspensão da imunoterapia. Estes efeitos laterais tardios apenas ocorreram entre os doentes com história prévia de toxicidade relevante durante os 2 anos de tratamento.

A maioria dos doentes que completou 35 ciclos ou 2 anos de pembrolizumab alcançou controlo prolongado da doença, com perfil de segurança manejável, embora não desprezível, devendo, sempre, justificar uma atenta vigilância. Na ausência de toxicidade relevante e perante progressão da doença, um segundo curso poderá ser ponderado, contudo, mais estudos prospetivos e multicêntricos, com maior dimensão de amostra e longo período de seguimento, são necessários para sustentar estes dados.

Resumos dos Posters

29205 – Imunoterapia e MET – A propósito de dois casos clínicos

Telma Caleça¹; Rodrigo Vicente¹; Ana Mendes¹; Michelle Silva²; Andreia Chaves¹

¹ Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca; ² Hospital Prof. Dr. Fernando da Fonseca

Palavras-chave: Imunoterapia, MET

Introdução: Os inibidores de checkpoint (ICI) revolucionaram o tratamento do cancro de pulmão não pequenas células (CPNPC). As alterações no gene MET, presentes em 3-4% dos CPNPC, são um potencial alvo terapêutico nesta doença. Está ainda por definir, nestes doentes, a eficácia da terapêutica com ICI, assim como a importância da expressão PD-L1.

Objetivo/Métodos: Expor e analisar o tratamento com ICI em doentes com CPNPC e alterações do gene MET detetadas por NGS através da descrição de 2 casos clínicos.

Casos Clínicos: Homem, 63 anos, ECOG PS1, ex-fumador de 75 UMA, diagnóstico de carcinoma do pulmão pouco diferenciado pleomórfico estágio IV em Dezembro de 2020, com expressão de PD-L1 90% e amplificação do gene MET. Cumpriu 4 ciclos de quimioterapia (QT) de primeira linha com carboplatina e paclitaxel, com progressão de doença (PD) documentada em TC após o terceiro ciclo. Por preferência do doente não foi incluído em ensaio clínico, e foi proposta segunda linha terapêutica com Pembrolizumab. Resposta parcial (RP) documentada em TC após o quinto tratamento. Cumpriu até à data 7 tratamentos, com boa tolerabilidade e melhoria significativa de queixas algícas presentes na progressão.

Homem de 43 anos, ECOG PS1, hábitos etílicos marcados e fumador de 15 UMA, diagnóstico de adenocarcinoma do pulmão estágio IV em Fevereiro de 2020, expressão de PD-L1 95% e com mutação que dá origem ao *skipping* do exão 14 do gene MET. Cumpriu 6 ciclos de QT de primeira linha com cisplatina e pemetrexed, com RP documentada em TC após o terceiro ciclo. Por PD ao fim de 5 meses, foi proposta segunda linha terapêutica com Pembrolizumab. RP documentada em TC após o quarto tratamento, e desde então em vigilância (necessidade de suspensão por hepatite grau 3).

Discussão: A evidência sobre o tratamento com ICI no CPNPC avançado com alterações do gene MET é basea-

da essencialmente em estudos retrospectivos, análises de subgrupos ou pequenos ensaios de fase 1 e 2, que documentam taxas de resposta inferiores a 20% (não relacionadas com a expressão de PD-L1) e sobrevivência livre de progressão inferior a 3 meses.

Os casos apresentados merecem reflexão, por se tratarem de resultados excepcionais e relativamente inesperados em contextos semelhantes: em ambos os doentes se verificou uma RP, mantida por 5 e 6 meses, até à data, assim como uma melhoria clínica significativa, apesar do curto follow up.

O tratamento com ICI nestes doentes é um tema controverso, e descrito na literatura como pouco eficaz, mas os bons resultados clínicos em alguns doentes reforçam a necessidade de ensaios clínicos futuros, com o intuito de identificar a melhor estratégia terapêutica.

29206 – Doença de Castleman, um diagnóstico raro a ter em conta

Diana Pimenta¹; Maria João Araújo¹; Marta Silva¹; Rui Rolo¹; Lurdes Ferreira¹

¹ Hospital de Braga

Palavras-chave: Doença de Castleman

Introdução: A doença de Castleman é uma doença rara e benigna que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de massas do mediastino anterior. As lesões podem aparecer em qualquer parte do corpo. Cerca de 70% localizam-se no tórax, 14% no pescoço, 12% no abdómen e 4% na axila. Habitualmente, o doente apresenta-se assintomático.

Descrição do caso clínico: Doente de 47 anos, antecedentes de espondilite anquilosante. Enviada para a consulta de Pneumologia Oncológica pós realização de radiografia de tórax que revelou massa no 1/3 inferior do campo pulmonar direito. A doente referia dispneia para médios esforços. Negou sintomas constitucionais ou outra sintomatologia. A TAC de tórax revelou: “massa de 9 cm, vascularizada, com ponto de partida de tecido conjuntivo da parede torácica/pleural direita.” Realizou PET que revelou: “estudo compatível com volumosa massa na vertente anterior do pulmão direito, com características funcionais sugestivas de lesão neoplásica maligna de alto grau metabólico. Sem outras alterações suspeitas.” A biopsia revelou: “quadro morfológico compatível com pseudotumor inflamatório ganglionar.” Dado tratar-se de

lesão única e sem diagnóstico histológico definitivo, foi submetida a cirurgia e remoção completa da massa no LID. A histologia da peça cirúrgica revelou: “aspectos morfológicos e imunohistoquímicos compatíveis com doença de Castleman, variante hialino-vascular.” Face ao diagnóstico foi encaminhada para consulta de hematologia para follow-up.

Discussão: A doença de Castleman é classificada com base no número e regiões das adenopatias aumentadas (unicêntrica ou multicêntrica) com características histopatológicas e a presença/ausência de infeção pelo herpes vírus humano 8. As lesões são predominantemente de dois tipos histológicos: o tipo hialino vascular e o tipo de células plasmáticas. A maioria das lesões é do tipo hialino vascular. Na maioria das vezes a doença é localizada e os sintomas relacionam-se com a compressão de estruturas. A aparência na TAC é de uma adenopatia solitária, ou nódulos localizados que apresentam realce homogéneo intenso após administração de contraste. Na doença localizada, a ressecção cirúrgica é praticamente curativa e considerada o tratamento padrão. Em massas de grandes dimensões e irressecáveis, pode realizar-se embolização ou tratamento com rituximab. Na doença refratária ao tratamento inicial podem ser utilizados outros imunossuppressores, nomeadamente ciclosporina e sirolimus. Esta doente apresentava massa com as características típicas. A cirurgia permitiu remover a lesão na sua totalidade. Neste caso deverá ser mantido follow up com estudo analítico e PET anuais até aos 5 anos.

29208 – Topotecano como segunda linha terapêutica no CPPC

Rita Ferro¹; Sara Costa Martins²; Lídia Gomes³; Daniela Cardoso³; Ana Figueiredo³; Alice Pego³; Fernando Barata³

¹ Centro Hospitalar Tondela-Viseu; ² Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira; ³ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Palavras-chave: CPPC, topotecano

Introdução: A combinação de um duplete de platina com etopósido é o regime *standard* no tratamento do CPPC. Apesar da quimiossensibilidade, a maioria dos doentes apresenta recidiva precoce. O topotecano constitui o único agente quimioterápico de segunda linha aprovado pela FDA para o tratamento do CPPC recidivante.

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança do topotecano em segunda linha terapêutica no CPPC.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados clínicos de doentes com CPPC seguidos na consulta de Pneumologia Oncológica do CHUC entre 2013 e 2020.

Resultados: Incluídos 34 doentes, com idade média de $63,2 \pm 8,8$ anos (mínima 46, máxima 80), 70,6% (n=24) do sexo masculino, 85,3% (n=29) fumadores ou ex-fumadores e 94,1% (n=32) com PS de 1. Aquando do diagnóstico, 91,2% (n=31) dos doentes apresentavam doença extensa. Previamente todos tinham realizado platínio e etopósido. Quanto à resposta à terapêutica com topotecano, 14,7% (n=5) apresentaram estabilidade, 20,6% (n=7) resposta parcial e 52,9% (n=18) progressão. Nos restantes doentes não foi possível avaliar a resposta pelo início recente de terapêutica, ausência de reavaliação imagiológica ou morte. A SLP média foi de $2,9 \pm 1,4$ meses (mínimo 1, máximo 7) e SG média de $8,0 \pm 8,2$ meses (mínimo 1, máximo 33). A maioria dos doentes, 74,9% (n=27), faleceram. Verificou-se toxicidade hematológica em 35,3% (n=12) dos doentes, nomeadamente neutropenia e anemia, com necessidade de suspensão terapêutica em 8,8% (n=3).

Conclusões: Apesar do topotecano constituir uma terapêutica habitualmente bem tolerada nos doentes com CPPC, a SG e a SLP mantêm-se curtas. Neste sentido, é imperativo dispor de novas abordagens capazes de inverter o mau prognóstico que este tipo histológico ainda pressupõe.

29210 – Pembrolizumab no cpnpc estadio avançado – Será o rácio plaqueta-linfócito um novo marcador de resposta?

Lídia Gomes¹; Samuel Pereira¹; João Caldeira¹; Gil Gonçalves¹; Daniela Cardoso¹; Rita Ferro²; Sara Martins³; Ana Figueiredo¹; Alice Pego¹; Fernando Barata¹

¹ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ² Centro Hospitalar Tondela Viseu; ³ Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

Palavras-chave: PD-L1, carcinoma pulmonar de não pequenas células, pembrolizumab, PLR

Introdução: A utilização do rácio plaqueta-linfócito (PLR) como fator de prognóstico da imunoterapia no tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) é incerta. A elevação do número de plaquetas promove a neovascularização e produção de moléculas adesivas,

contribuindo para progressão tumoral. A literatura sugere que PLR baixo pode estar associado a melhor sobrevivência nos doentes tratados com imunoterapia. Alguns estudos sugerem que $PLR \geq 200$ prévio à imunoterapia se associa a menor sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG).

Objetivo: Avaliar o papel do PLR na SLP e SG no tratamento do CPNPC com pembrolizumab em 1.ª linha.

Métodos: Análise retrospectiva de dados clínicos de pacientes com CPNPC em estadio avançado com PD-L1 $\geq 50\%$ tratados com pembrolizumab em 1.ª linha seguidos em consulta de Pneumologia oncológica do CHUC durante 49 meses; avaliou-se a AUC do PLR na mortalidade e na progressão; comparou-se a SLP e SG entre $PLR < 200$ vs $PLR \geq 200$ antes de iniciar pembrolizumab (T0), após o 3.º (C3) e 6.º ciclos (C6).

Resultados: Foram incluídos 66 doentes, 77,3% do sexo masculino, com média de idades de $65,8 \pm 11,2$ anos. A maioria dos CPNPC eram adenocarcinomas (65,2%) e carcinomas epidermóides (27,3%). Cerca de 90% dos indivíduos apresentava doença metastizada. Aproximadamente 8% eram nunca fumadores. Em média, os doentes cumpriram $11,5 \pm 11,3$ ciclos de pembrolizumab. Foram calculadas as curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para os valores de PLR nas 3 avaliações temporais: a AUC (area under the curve) foi superior no PLR em C6 tanto na avaliação da mortalidade (AUC 0.676, $p > 0,05$), como da progressão (AUC 0.665, $p > 0,05$). Na avaliação das curvas de sobrevivência verificou-se ausência de diferença estatística na SLP e SG em T0, C3 e C6 em relação ao cut-off $PLR \geq 200$ vs $PLR < 200$.

Conclusão: No nosso estudo, o PLR não mostrou ter um papel preditor na resposta ao tratamento do CPNPC com pembrolizumab em 1.ª linha.

29211 – Solitary fibrous tumor of the pleura – A case report

Patrícia M. Castro¹; Joana Rei¹; Inês Sucena Pereira¹; Tiago Oliveira³; Pedro Fernandes²; Fátima Neves¹; José Miranda¹

¹ Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho; ² Centro Hospitalar São João; ³ Centro Hospitalar Universitário do Porto

Palavras-chave: pleural tumor, solitary fibrous tumor

Introduction: Solitary fibrous tumor of the pleura (SFTP) is a rare and slow-growing neoplasm that accounts for less

than 5% of all pleural tumors. Although the majority of these neoplasms are benign, 10–20% of the cases are malignant. These tumors show a slight predilection for women, being more common between the fifth and sixth decades of life. No evidences of a genetic predisposition or a relationship to exposure to asbestos or tobacco have been clearly demonstrated. SFTP often has an indolent clinical course, being asymptomatic for several years. However, when symptomatic it may present with cough, dyspnea, chest pain or hemoptysis. Pulmonary atelectasis or complete lung collapse and contralateral mediastinal shift may also occur with giant SFTP. The size may vary from 1 to 36 cm in diameter, with a mean of 7–9 cm and can weigh as much as 5.2 kg. Complete en bloc surgical resection is the mainstay of therapy for all benign and malignant SFTP and is also the most important prognostic factor. The prognosis for patients with SFTP is generally favorable with a 5-year overall survival rate ranging from 79 to 100%.

Case report: We present a case of a 61-year-old female, never-smoker, with a history of idiopathic pleural effusion 8 years ago that resolved spontaneously. The patient consulted her pneumologist due to a 4-week history of dyspnea with progressive worsening. After etiologic study, the patient was referenced to our speciality with a giant lesion occupying the lower two thirds of the left thoracic cavity. Thoracic CT scan showed a voluminous neoplastic mass measuring approximately 19 cm in its longest longitudinal axis and 18.5 x 12.3 cm in the axial plane. Trans-thoracic needle biopsy revealed a solitary fibrous tumor of the pleura. The patient underwent surgery via left posterolateral thoracotomy. The mass was identified completely encapsulated and attached to the atelectatic left lower lobe through a single broad-based pedicle. The mass was removed, obtaining complete reexpansion of the lung. Macroscopically, the lesion was smooth surfaced and well circumscribed, measuring 21x19x17cm and weighing 2481g. Histological diagnosis was confirmed with extemporaneous examination during surgery. The final diagnosis was solitary fibrous tumor of the pleura with no signs of malignancy. The postoperative course was uneventful, and the patient was discharged home on the 7th post-operative day. Follow-up at 3 months performed with CT showed no signs of recurrence.

Conclusion: SFTPs are rare neoplasms where complete resection is the mainstay of treatment in both benign and malignant variants. A careful long-term surveillance

is mandatory. Because of the rarity of these tumors, there is no systematic assessment of the role of adjuvant therapy.

29213 – Reações adversas imunomediadas em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células tratados com inibidores de checkpoints imunológicos

Mariana Serino¹; Claudia Freitas^{1,2}; Mariana Martins¹; Catarina Cardoso¹; Pedro Freitas¹; Filipe Veiga²; Catarina Sousa¹; Vanessa Santos¹; David Araújo¹; Hélder Novais-Bastos^{1,2}; Adriana Magalhães¹; Henrique Queiroga^{1,2}; Gabriela Fernandes^{1,2}; Venceslau Hespagnol^{1,2}

¹Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário São João – Porto (Portugal); ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto – Porto (Portugal)

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células, inibidores de checkpoints imunológicos, reações adversas imunomediadas

Introdução: Os inibidores de checkpoints imunológicos (ICIs) são, atualmente, um dos pilares do tratamento do cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Contudo, não raramente, os ICIs associam-se a reações adversas imunomediadas (RAIs).

Objectivos: Identificar preditores de RAIs em doentes com CPNPC tratados com ICIs.

Materiais e Métodos: Análise retrospectiva dos doentes com CPNPC tratados com ICIs (incluindo Nivolumab, Pembrolizumab e Atezolizumab), entre 2016 e 2020, no Serviço de Pneumologia do CHUSJ. Os doentes foram divididos em 2 grupos com base no desenvolvimento de RAIs. Dados demográficos, clínicos e analíticos dos doentes e características do CPNPC foram comparados entre os grupos. Um modelo de regressão logística foi realizado para identificar preditores de desenvolvimento de RAIs.

Resultados: Analisados 184 doentes, 77.7% do sexo masculino, com média de idade de 66.9±9.5 anos, 85.5% eram fumadores ou ex-fumadores, 82.1% com ECOG PS 0-1. A maioria dos doentes tinha diagnóstico de adenocarcinoma (67.4%), expressão de PD-L1≥1 (78.7%), sem alterações moleculares específicas (39.4%) e com doença em estágio IV (98.4%) ao início da ICI. 70.1% dos doentes foi tratado com ICI em 1.ª ou 2.ª linha: 70 (38.0%) com Pembrolizumab (27 em 1.ª linha), 77 (41.8%) com

Nivolumab e 37 (20.1%) com Atezolizumab. No total, 49 (26.6%) doentes desenvolveram ≥ 1 RAIs endócrinas (34.7%), gastrointestinais (20.4%), dermatológicas (18.4%), pneumonite (14.3%), artralguas/mialgias (10.2%), hepáticas (8.2%) ou neurológicas (4.1%). As RAIs foram de gravidade ligeira (grau 1-2) em 75.5% dos casos, graves (grau 3-4) em 22.4% e, num caso, associada a morte (grau 5). A frequência de RAIs foi semelhante nos doentes tratados com Nivolumab (44,9%) e Pembrolizumab (40,8%), mas menor nos com Atezolizumab (14,3%). A análise de regressão logística multivariada mostrou que a dislipidemia (OR: 3.15; IC 95%: 1.38-7.22, $p=0.007$), corticoide sistémico nos 3 meses prévios ao início de ICI (OR: 3.99; 95 % CI: 1.73-9.23, $p=0.001$), doença controlada como resposta inicial ao ICI (OR: 5.93; IC 95%: 2.39-14.69, $p<0.001$) e valores basais mais elevados de hemoglobina (OR: 1.28; IC 95%: 1.01-1.63, $p=0.040$) foram preditores independentes do desenvolvimento de RAIs. A idade, sexo, ECOG PS 0-1, histologia, estágio da doença, valor de PD-L1, número de linhas terapêuticas, eosinófilos, NLR basal ≥ 5 e PLR basal ≥ 180 não foram estatisticamente significativos.

Conclusão: Na população estudada, um número considerável de doentes desenvolveu RAIs. A dislipidemia, corticoide sistémico pré-ICI, doença controlada como resposta inicial ao ICI e valores mais elevados de hemoglobina foram preditores independentes do desenvolvimento de RAIs.

29214 – Fatores preditivos de metastização cerebral na neoplasia do pulmão

Diana Pimenta¹; Maria João Araújo¹; Marta Silva¹; Raquel Pereira¹; Beatriz Fernandes¹; Sara Silva¹; Lurdes Ferreira¹

¹ Hospital de Braga

Palavras-chave: Neoplasia pulmonar, metástase cerebral

Introdução: O cancro do pulmão é, a nível mundial, o 2.º cancro mais prevalente. Cerca de 40% dos doentes apresentam doença metastática ao diagnóstico, dos quais 10% têm metástases cerebrais.

Objetivo: Identificar fatores preditivos de metastização cerebral e prognóstico nos doentes com neoplasia do pulmão.

Metodologia: Análise retrospectiva dos doentes com diagnóstico de neoplasia pulmonar, no Hospital de Braga, no

período entre janeiro de 2020 e junho de 2021. Analisados os processos clínicos dos doentes com metástases cerebrais ao diagnóstico e identificados os fatores preditivos do seu aparecimento.

Resultados: Identificados 291 doentes com neoplasia do pulmão, com idade média de 68 ± 11 anos. 145 doentes apresentavam estadio IV ao diagnóstico. Destes, 41 doentes (14%) apresentavam metástases cerebrais. A idade média foi de 65 ± 11 anos. (21 doentes com idade < 65 anos e 8 com idade > 75). A maioria apresentava ECOG 1 e 2 e 2 doentes apresentavam ECOG 4. 51% apresentavam sintomas neurológicos à admissão. Relativamente à histologia: 9 doentes identificado CPPC e 32 doentes CPNPC (adenocarcinoma em 62% dos doentes). Relativamente ao tamanho do tumor, 71% apresentavam $T > 5$ cm. No estudo mutacional, foi identificada mutação EGFR – 7 doentes; translocação do ALK – 1 doente, mutação KRAS -2 doentes. 21 doentes apresentavam metástases ósseas e 21 doentes metástases ganglionares. Relativamente ao tratamento, 39 doentes realizaram RT Cerebral. 21 realizaram quimioterapia, 8 doentes foram tratados com TKI, 4 com imunoterapia, 4 com quimioterapia e imunoterapia, e implementado tratamento de suporte em 4 doentes. 59% dos doentes faleceram. O tempo médio desde o diagnóstico até à morte foi de 3.4 meses. Da totalidade dos óbitos, em 11 doentes (46%) os sintomas neurológicos foram a forma de apresentação. Identificou-se 15 doentes com sobrevida < 3 meses. Tratava-se de doentes polimetastizados. 4 destes doentes apresentavam ECOG 3 e 2 doentes ECOG 4. Dos doentes com idade > 75 anos, 7 deles faleceram.

Discussão: Dada a amostra reduzida, não foi possível realizar testes de significância estatística, no entanto, ao analisar os resultados obtidos, verificamos que as metástases cerebrais estavam presentes nos doentes mais jovens, com maior tamanho tumoral e naqueles com metastização ganglionar e óssea. Verificamos ainda relação entre a mutação EGFR e o aparecimento de metastização cerebral nos CPNPC. Assim, os dados obtidos vão ao encontro do descrito na literatura. Os doentes com sintomas neurológicos à admissão, polimetastização, idade e ECOG superior apresentaram pior prognóstico. Importa realizar estudos aprofundados neste âmbito de forma a estratificar o risco de aparecimento de metástases cerebrais nos doentes com neoplasia pulmonar, tentando intervir precocemente.

29216 – Suplementação vitamínica e cancro do pulmão – Uma revisão baseada na evidência

Ana Correia de Azevedo¹; Rui Correia de Sá¹

¹ USF Famalicão I

Palavras-chave: Suplementação vitamínica, ácido fólico, selênio, vitamina A, vitamina C, vitamina D, cancro do pulmão

Introdução: O cancro do pulmão (CP) é uma das neoplasias malignas mais comuns à escala global e é associada a um ónus de mortalidade significativo. Avaliar potenciais fatores preventivos ou de risco reveste-se de especial relevância clínica.

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi rever a evidência sobre a suplementação vitamínica no que concerne à prevenção do CP.

Metodologia: Pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), ensaios clínicos aleatorizados e controlados, revisões sistemáticas (RS) e meta-análises, publicados entre 31/06/2011 e 31/06/2021, em português, inglês e espanhol, utilizando-se os termos MeSH “Dietary Supplements” and “Lung Neoplasms”. Para avaliação do nível de evidência (NE) e força de recomendação (FR) foi utilizada a escala Strength of Recommendation Taxonomy da American Family Physician.

Resultados: Obtiveram-se 53 artigos, tendo-se incluído sete: uma NOC e seis RS. A maioria dos suplementos não se associou a uma diferença no risco de incidência de CP (NE 2). Em fumadores e em pessoas expostas a asbestos verificou-se um aumento da incidência de CP em doentes suplementados com vitamina A (NE 3). A vitamina C foi associada ao aumento de CP em mulheres (NE 3), contudo, na população dos Estados Unidos, a suplementação com dosagens >100mg/dia foi protetora (NE 3). Há uma relação inversa entre a vitamina D sérica e a incidência de CP mas não é possível concluir em relação aos efeitos da suplementação (NE 3). A suplementação com selênio não deve ser recomendada de forma global para prevenção oncológica, devendo ficar reservada para os doentes que têm défice deste (NE 3). A suplementação com ácido fólico terá um insignificante impacto na incidência de CP (NE 2). A NOC refere que a evidência atual é insuficiente para concluir sobre a recomendação da suplementação vitamínica em relação à prevenção de cancro (FR C).

Discussão/Conclusão: A evidência atual não permite a recomendação da suplementação vitamínica para prevenção do CP (FR C). Os resultados apresentam marcadas

limitações. No que concerne aos estudos incluídos nas RS podem estar presentes viés de seleção. Fica, também, por esclarecer as dosagens e as formulações farmacológicas dos suplementos. As populações em estudo são heterogêneas e desconhecem-se as características dos fumadores. Considerando a democratização do acesso aos suplementos vitamínicos torna-se premente a realização de mais estudos, com metodologia mais adequada, que permitam aferir de forma cabal os benefícios e os potenciais riscos da suplementação indiscriminada.

29217 – Epigastralgia e perda de visão- o que têm em comum?

Ana Correia de Azevedo¹; Rui Correia de Sá¹

¹ USF Famalicão I

Palavras-chave: Epigastralgia, cancro do pulmão, metástase coroideia, cegueira, perda de visão, descolamento da retina

Introdução: O cancro do pulmão é muito prevalente e associa-se a uma elevada taxa de mortalidade. O prognóstico pouco favorável decorre do diagnóstico ser feito, frequentemente, numa fase avançada da doença. O doente pode apresentar-se assintomático ou com sintomas inespecíficos, sendo vital a orientação diligente da sintomatologia.

Descrição do caso: Homem, 71 anos. Antecedentes de DM tipo 2 e HTA. Sem hábitos tabágicos atuais ou progressos. Apresentava, desde há 2 meses, epigastralgia intensa e constante, sem horário nem calendário, perda ponderal de 10kg (8,4%), astenia, anorexia e perda súbita de visão unilateral. Realizou Rx tórax que foi normal e EDA que revelou gastrite crónica superficial do antro associada a *H. pylori* (HP). Recorreu a consulta privada e realizou estudo analítico com marcadores tumorais tendo sido identificado aumento do CEA (22.37 ng/mL). Foi aventada a possibilidade de cancro colorretal e aconselhada a realização de colonoscopia que foi normal. Em posterior consulta nos cuidados primários é solicitada TAC abdominal e pélvica, dada a hipótese de diagnóstico apresentada ao doente, e foi recomendado início da terapêutica de erradicação HP. O doente interrompeu a terapêutica de erradicação por início de disфонia. Por suspeita de patologia da laringe em contexto neoplásico referenciou-se o doente ao Serviço de Urgência de ORL. Constatada paralisia da corda vocal e solicitada TAC do tórax que revelou lesão nodular espiculada no lobo superior cujo

exame histológico foi compatível com adenocarcinoma do pulmão. A perda de visão, interpretada inicialmente em relação com descolamento da retina, foi reavaliada tendo sido constatado no fundo do olho lesão pigmentada elevada, com lipofusina, coroideia e com extensão ao nervo óptico. Realizou RMN que revelou espessamento da coróide. Foi considerado o diagnóstico provável de metástase coroideia.

Discussão: O cancro do pulmão associa-se a um ónus de mortalidade significativo pelo que urge a devida orientação de qualquer potencial sintoma. A epigastria associa-se comumente a patologias cardíacas e gastrointestinais, pelo que foi a integração de todos os dados clínicos que permitiu o diagnóstico. Este caso é um exemplo paradigmático da importância da exaustiva investigação etiológica da sintomatologia mas também do papel insubstituível da MGF como especialidade integradora. Fica também evidente a perversidade da prescrição de análises sem critério que podem obstaculizar uma investigação diagnóstica que se quer célere.

29218 – Broncologia no centro – Do diagnóstico ao tratamento. a propósito de um caso clínico.

Ana Pedro Cunha Craveiro¹; Júlio Semedo²;
Tiago Abreu²; Leonor Mota²

¹ Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira; ² Centro Hospitalar Lisboa Norte

Palavras-chave: Tumor carcinóide típico, broncoscopia, terapêutica endobrônquica

Tumores Carcinóides Pulmonares são entidades raras, tendencialmente indolentes, de melhor prognóstico e sem relação com tabagismo. Maioritariamente, surgem em idades mais precoces e, em função das suas características histológicas, podem ser típicos ou atípicos. A frequente localização central torna-nos acessíveis à Broncoscopia – de intuito diagnóstico e/ou terapêutico.

Apresenta-se o caso de uma doente, de 53 anos, enfermeira, não-fumadora e sem antecedentes de relevo, que iniciou seguimento em Pneumologia por quadro clínico (com cerca de 4 meses de evolução) de cansaço, dispneia para médios/grandes esforços e pieira ocasional. Associadamente, referia dois episódios recentes de infeções respiratórias com difícil resposta à terapêutica. Ao exame objetivo, deteção de sibilância inspiratória no 1/3 superior do hemitórax esquerdo, sem outras alterações. Como

estudo complementar, realizou controlo analítico, funcional respiratório (compatível com síndrome restritiva ligeira) e imagiológico. Em Tomografia Computorizada Torácica, objetivada lesão expansiva endobrônquica esquerda, com hiperinsuflação homolateral, pelo que realizou vídeo-broncoscopia flexível (VBF) – que confirmou lesão neofórmica, irregular e vascularizada, a ocupar lúmen da porção distal do Brônquio Principal Esquerdo (BPE). Como tal, a doente foi orientada para Broncoscopia Rígida, que permitiu remoção completa da lesão descrita através de terapêutica endobrônquica com Árgon plasma e *debulking*. Em avaliação anatomopatológica de peça cirúrgica, diagnóstico de Tumor Carcinóide Típico. Decorrido 1 mês, realizada reavaliação endoscópica por VBF e confirmada permeabilidade de toda a árvore brônquica. Ao longo de 6 anos de seguimento, com sucessivas VBF e biópsias brônquicas, a doente não apresentou evidência de recidiva e manteve bons resultados da terapêutica endobrônquica (com ligeira estenose concêntrica do BPE). Atualmente, continua em seguimento anual, sem alterações ao exame objetivo nem sintomatologia respiratória.

Embora a cirurgia continue a ser a abordagem *gold standard*, alguns Tumores Carcinóides broncopulmonares centrais, sem componente extraluminal nem metástases, podem obter bons resultados terapêuticos com broncoscopia. Assim, apresenta-se o caso para exemplificar a potencialidade da broncoscopia neste tipo de tumores, nomeadamente com manutenção de ganhos terapêuticos a longo-prazo (conforme verificado nos já seis anos de seguimento).

29219 – Síndrome paraneoplásica neurológica como apresentação de neoplasia pulmonar: caso clínico

Marta Carvalho Silva¹; Diana Pimenta¹;

Daniela Rodrigues¹; Maria João Araújo¹; Raquel Pereira¹; Sara Campos Silva¹; Beatriz Fernandes¹;
Eva Padrão¹; Lurdes Ferreira¹

¹ Hospital de Braga

Palavras-chave: Cancro, pulmão, paraneoplásica

Introdução: As síndromes paraneoplásicas neurológicas estão descritas em menos de 1% dos cancros e podem preceder o diagnóstico ou surgir em doença avançada. As manifestações clínicas não estão necessariamente relacionadas com o tumor primário, refletindo o carácter sistémico da doença.

Caso clínico: Homem, 40 anos, fumador. Iniciou dor na coxa e diminuição da força muscular do membro inferior (MI) esquerdo. Posteriormente com anorexia, astenia e emagrecimento progressivo. Três meses depois surgiu diminuição da força também no MI direito e fraqueza das cinturas escapular e pélvica a condicionarem dificuldade na deambulação, subir escadas, levantar da cadeira. O exame neurológico revelava padrão de fraqueza muscular sugestivo de miopatia proximal e distal. Simultaneamente iniciou tosse seca, dispneia, pieira e dor torácica direita, pelo que recorreu ao SU. Realizou TC do tórax que revelou massa peri-hilar direita a condicionar redução do calibre brônquico, que se continuava com conglomerados adenopáticos mediastínicos que atingiam todos os compartimentos e lesão de 3,6cm no LID, alterações sugestivas de neoplasia com metastização ganglionar. Na broncofibroscopia observou-se infiltração tumoral da carina e BPD, com crescimento submucoso que se estendia ao LSD, LM e basais. A TC abdominal não revelou alterações. A PET-FDG confirmou avidéz intensa em massa peri-hilar direita e conglomerados adenopáticos mediastínicos, supra e infraclaviculares, bem como a presença de adenopatia da parede torácica esquerda e densificações parenquimatosas subpleurais à direita, com avidéz ligeira, de provável natureza secundária. O exame histológico da lesão pulmonar foi compatível com carcinoma pulmonar de células pequenas (CPPC), cT4N3M1 – estadió IVa. Foi decidido tratamento com carboplatina+etoposídeo+imunoterapia e posterior reavaliação pela possibilidade de realização de radioterapia torácica. Encontrou-se no 6o ciclo de tratamento com boa tolerância, verificando-se resposta parcial e continua, com estabilidade da massa pulmonar primitiva e ligeira redução dos conglomerados adenopáticos mediastínicos, hilares e supraclavicular direito e das áreas nodulares do pulmão ipsilateral. Assintomático do ponto de vista respiratório. Por manutenção da tetraparésia proximal a condicionar alteração da marcha realizou RMN da coluna vertebral, sem evidência de lesões secundárias e eletromiografia, sem alterações compatíveis com síndrome de *Lambert-Eaton*. Analiticamente, anticorpos (ATC) antineuronais negativos e aguarda ATC anti-AchR, anti-Musk e anti-VGCC. Face à suspeita de Miastenia Gravis, iniciou tratamento com piridostigmina, com ligeira melhoria dos sintomas neurológicos.

Conclusão: Apresentamos um caso de síndrome paraneoplásica neurológica como apresentação de CPPC e revelador da diversidade de manifestações desta patologia.

29220 – Caracterização dos doentes com cancro do pulmão tratados com cirurgia com intuito curativo no Hospital de Braga em tempo de pandemia

Marta Carvalho Silva¹; Diana Pimenta¹; Daniela Rodrigues¹; Maria João Araújo¹; Sara Campos Silva¹; Raquel Pereira¹; Beatriz Fernandes¹; Eva Padrão¹; Lurdes Ferreira¹

¹ Hospital de Braga

Palavras-chave: Cirurgia, cancro, pulmão

Introdução: A cirurgia é a principal opção terapêutica com intuito curativo no tratamento do cancro do pulmão em estadios iniciais, mas existe variabilidade nas características dos tumores.

Objetivos: Caracterização dos doentes com neoplasia pulmonar submetidos a cirurgia com intuito curativo entre janeiro de 2000 e junho de 2021 no serviço de Pneumologia do Hospital de Braga.

Materiais e métodos: Análise retrospectiva dos doentes submetidos a cirurgia entre janeiro de 2020 e junho de 2021. Foram analisados dados clínicos, imagiológicos, cirúrgicos e anatomopatológicos (AP).

Resultados: Foram incluídos 41 doentes, com idade média de 66(±7,5) anos, sendo 66% do sexo masculino. A maioria com hábitos tabágicos (24,4% fumadores, 39% ex-fumadores), e 19,5% com antecedentes pessoais de neoplasia. Dos 261 diagnósticos realizados no período em análise, 15,7% corresponderam a estadios precoces. A maioria dos doentes (75,6%) apresentava sintomas ao diagnóstico, nomeadamente tosse (31,7%), dispneia (9,6%) e toracalgia (7,3%). Nos restantes, o diagnóstico foi subsequente à deteção de achados imagiológicos incidentais. O diagnóstico histológico foi estabelecido por biópsia tanstorácica (70,7%), transbrônquica (12,2%) ou pelo exame AP da peça cirúrgica (17,1%). O adenocarcinoma foi o sub-tipo histológico mais frequente (73,2%), seguindo-se o carcinoma epidermóide (12,2%) e o carcinoma típico (7,3%). Os estadios clínicos (TNM) foram: IA (41,4%), IIB (17,1%), IIIA (12,2%), IB (9,8%), IIA (4,9%). O tempo médio entre o diagnóstico e a cirurgia foi de 63(±6) dias, tendo sido excluídos os doentes que realizaram quimioterapia (QT) neoadjuvante (4,9%). Na abordagem cirúrgica predominou a lobectomia (85,4%). Na avaliação AP da peça cirúrgica foi constatada presença de permeação pleural, linfática e/ou venosa em 22% dos casos, margens cirúrgicas positivas R1 em 2,4%, R2 em 2,4%, e também N1 (4,9%) e N2 (4,9%) de novo. Subse-

quentemente instituiu-se tratamento adjuvante com QT (43,9%) e QT+radioterapia (17%). Ocorreu alteração do estadiamento em 43,9% e do tipo histológico em 4,9% dos casos. À data atual verificou-se progressão da doença em 9,7% (n=4) dos doentes, dos quais 3 em estadiamento pIIIA e 1 em pIIB, que ocorreu em média 6 meses após a cirurgia. Todos tinham realizado tratamento adjuvante. Observou-se uma relação entre a presença de indicadores de mau prognóstico (invasão da pleura visceral, linfática, venosa, doença N2) e a ocorrência de progressão da doença ($p=0,007$).

Conclusão: Nesta amostra de doentes em estadiamentos precoces, em que a cirurgia foi efetuada com intenção curativa, detetaram-se na análise AP da peça cirúrgica alguns indicadores associados a maior risco de recidiva, pelo que é fundamental a valorização destas características na abordagem terapêutica global, já que observamos uma relação significativa com o risco de progressão futura, reforçando a necessidade de um diagnóstico precoce.

29224 – Angiossarcoma pleural pós-radioterapia: a propósito de um caso clínico

Joana Reis Aguiar¹; Nuno Cortesão¹; Rui Carneiro¹; Leal da Silva¹; Conceição Souto Moura²; António Carneiro¹

¹Hospital da Luz – Arrábida; ²Centro Hospitalar e Universitário do São João

A radioterapia é um reconhecido agente indutor de neoplasias malignas. A crescente sobrevivência de doentes submetidos, com sucesso, a tratamento antitumoral aumenta a incidência de iatrogenia oncológica associada aos seus tratamentos.

Apresentamos o caso de uma mulher, 71 anos, com diagnóstico em 2014 de carcinoma lobular invasor da mama direita (estadiamento T3N1Mx, recetores hormonais positivos, HER2 negativo, com um índice proliferativo (Ki 67) com cerca de 2% da população celular), submetida a mastectomia e esvaziamento ganglionar. Submetida a quimioterapia adjuvante com adriamicina, ciclofosfamida, paclitaxel e hormonoterapia com anastrozol. Sete anos após, desenvolve quadro de dispneia mMRC 2 e trepopneia. Foi diagnosticado exsudado pleural direito de grande volume, linfocítico (74%), com exame micro e micobacteriológico negativo e atipia citológica com suspeita de malignidade. A biópsia pleural cega confirmou envolvimento

por neoplasia maligna com características de metástase de carcinoma, com imunoreatividade multifocal para Gata 3, sem expressão de TTF1, RE negativo e HER2 negativo, compatível com o diagnóstico de metástase pleural do carcinoma da mama. PET-scan confirmou extensa metastização pleural direita e captação suspeita do derrame pleural, agora, bilateral.

Pela discordância entre o estudo imunohistoquímico da neoplasia da mama inicial e o da neoplasia pleural atual, o estudo foi revisto. Confirmou-se negatividade para recetores de estrogénios e progesterona e imunoreatividade difusa para CD31, ERG, WT1, sem expressão de CAM 5.2, calretinina e fator VIII, configurando um perfil compatível com o diagnóstico de angiossarcoma. O estudo imunocitoquímico do líquido pleural esquerdo confirmou envolvimento contralateral pelo angiossarcoma. Postulamos que a apresentação bilateral se deva a micro-disseminação linfática. ATC e RM torácicas não identificaram metástases. Assumido o diagnóstico final de angiossarcoma pleural (considerando o perfil imunohistoquímico) secundário a radioterapia (atendendo a exposição prévia, a doença restrita à pleura e à ausência de outra etiologia possível após a investigação efetuada). Quatro meses após tratamento com paclitaxel, a doente está assintomática e sem recidiva do derrame pleural.

Embora seja uma entidade rara, o angiossarcoma pleural pós-radioterapia deve ser considerado em contexto de derrame pleural *de novo* que não pode ser explicado pela neoplasia primária num paciente submetido previamente a radiação local. Devido à natureza rara desta entidade, há poucas evidências para orientar o tratamento e o prognóstico é mau.

29225 – Scenario – Characterization of locally advanced, stage III non-small cell lung cancer at a comprehensive cancer center in PORTUGAL

Marta Soares¹; Salomé Gonçalves-Monteiro²; Luís Antunes³; Filipa Bernardo⁴; Sara Figueiredo⁵; Marina Borges⁶; Maria José Bento⁷; Patrícia Redondo⁸

¹Medical Oncology, Instituto Portugues de Oncologia Centro do Porto(IPO-Porto), Porto, Portugal; ²Outcomes Research Lab, Management, Outcomes Research and Economics in Healthcare Group, IPO Porto Research Center (CI-IPO), Portuguese Oncology Institute of Porto(IPO Porto), Porto, Portugal; ³Cancer Epidemiology Group, IPO Porto ResearchCenter (CI-IPO), Portuguese

Oncology Institute of Porto (IPO Porto), Porto, Portugal; ⁴ Head of Evidence Generation, AstraZeneca Portugal, Barcarena, Portugal; ⁵ Medical Affairs Manager Oncology, AstraZeneca Portugal, Barcarena, Portugal; ⁶ Management, Outcomes Research and Economics in Healthcare Group, IPO Porto Research Center (CI-IPO), Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO Porto), Porto, Portugal; ⁷ Department of Epidemiology, Cancer Epidemiology Group, IPO Porto Research Center (CI-IPO), Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO Porto); ⁸ Population Studies Department, Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto, Porto, Portugal

Background: Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 85% of all lung cancers and is often diagnosed at an advanced stage. Locally advanced stage III NSCLC represents a highly heterogeneous group of patients, treatment poses a challenge, as an accurate evaluation and staging must occur to ensure the selection of an optimal management. Our goal was to characterize a cohort of patients diagnosed with stage III NSCLC, concerning disease characteristics and treatment procedures.

Methods: Real-world retrospective cohort study, including patients diagnosed with locally advanced stage III NSCLC between January 1st, 2017 and April 30th, 2018 in a Portuguese Comprehensive Cancer Center (PCCC). Data collected from medical/administrative records, covered demographics; tumor histology; TNM staging; ECOG performance status, surgical resection; EGFR status; PD-L1 expression; treatment and outcomes. Descriptive statistics analysis was conducted for demographic, clinical and resource utilization data. Kaplan-Meier method was used for survival analysis.

Results: 92 patients were included. Only 18.5% (n=17) had resectable disease. Before surgery, 29.4% (n=5) of the patients received neo-adjuvant treatment. 81.5% (n=75) had unresectable disease, and over one third (37.3%) received either concurrent (17.9%; n=5) or sequential (82.1%; n=23) chemoradiotherapy (CRT). Tumor histology of patients who received CRT was adenocarcinoma (n=14) or squamous-cell carcinoma (n=14). 57.1% (n=16) of patients had partial response to treatment, 21.4% (n=6) had stable disease and disease progression was found in 14.3% (n=4) patients. Those who did not receive CRT were mostly treated only with systemic anti-cancer therapy (SACT) (66%; n=31). The median overall survival

of stage III NSCLC was 19.4 months (95%CI 13.9 – NA).

Conclusions: Advanced stage III NSCLC is incompatible with a unique schematic treatment approach. Multiple therapeutic strategies are employed as a result of the high variability in tumor extent and nodal involvement. Further research on molecular and immunological characterization is required to better define targeted and effective approaches, with improved outcomes.

29227 – Hemangioendotelioma epitelióide pulmonar – Uma entidade rara

Francisco Neri¹; Telma Lopes¹; Nidia Caires¹; Filipa Todo Bom¹; Margarida Felizardo¹; Sofia Tello Furtado¹; Gonçalo Gerardo¹; Margarida Mendes De Almeida¹
¹ Hospital Beatriz Ângelo

Palavras-chave: Hemangioendotelioma epitelióide, nódulo pulmonar

Introdução: O hemangioendotelioma epitelióide (EHE) é uma neoplasia vascular rara, constituída por células epitelióides ou histiocitóides com características endoteliais. É mais comum no sexo feminino, podendo ocorrer em crianças ou adultos. Pode atingir vários órgãos, sendo mais frequente no pulmão, fígado e osso. Contudo, os casos primários do pulmão são raros e frequentemente multifocais. A sobrevivência média pode ir de meses a mais de 25 anos, dependendo da forma de apresentação. Apresentamos um caso clínico de uma mulher com diagnóstico EHE primário do pulmão.

Caso Clínico: Sexo feminino, 67 anos, socióloga, fumadora (40 UMA). Sem antecedentes pessoais relevantes, nem história familiar de doença oncológica ou pulmonar. Sem outras exposições ambientais. Referenciada à consulta de Pneumologia em Setembro de 2020 por cansaço e dispneia mMRC 1, acompanhada de tosse com expectoração mucosa. Sem alterações ao exame objetivo.

A tomografia computadorizada torácica demonstrou nódulo pulmonar com 10mm de contornos espiculados no lobo superior direito, estável face a exame prévio de nove meses antes. A lesão era captante em PET-TC com FDG com SUV máx inicial de 2.02 e 2.91 nas imagens tardias, e não foi detectado envolvimento de gânglios regionais ou lesões à distância.

Após avaliação de risco cardíaco e pulmonar, a doente foi submetida a cirurgia de ressecção pulmonar com intui-

to curativo em novembro 2020, tendo o exame histopatológico evidenciado neoplasia epitelióide maligna com expressão difusa de AE1/AE3, CK7 e vimentina, e expressão focal de Factor VIII; CD20, TTF1, CD31, CD34, RE, RP, podoplanina e p40 negativos; sugerindo EHE. A pesquisa de rearranjos estruturais dos genes TFE3 e WWTR1 foi negativa.

Ao décimo mês de vigilância após a cirurgia, doente encontra-se assintomática e sem evidência imagiológica de recidiva tumoral.

Conclusão: Apesar de se tratar de um caso clínico banal na sua abordagem diagnóstica e terapêutica, salienta-se o mesmo pela raridade do EHE primário do pulmão e pela apresentação inicial como nódulo solitário do pulmão, permitindo um tratamento cirúrgico com intuito curativo. Nos poucos casos descritos na literatura, a maioria apresenta-se, ao diagnóstico, como doença pulmonar multifocal, habitualmente com mau prognóstico.

É também nosso objetivo salientar o desafio diagnóstico, que ao longo dos anos tem merecido atenção, atualmente sendo já possível um estudo genético dirigido. Embora neste caso descrito o estudo genético ter sido negativo, não exclui o diagnóstico e existem já relatos de outros rearranjos cromossômicos que podem dar origem a este tipo de neoplasia.

29230 – Linfoma de MALT pulmonar – A propósito de dois casos clínicos

Catarina Custódio¹; Maria Alvarenga¹; Margarida Almeida¹; Susana Clemente¹; Margarida Felizardo¹; Sofia Furtado¹; Gonçalo Gerardo¹

¹ Hospital Beatriz Ângelo

Palavras-chave: Linfoma de MALT, consolidações pulmonares

Introdução: O linfoma de MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) pulmonar é uma doença rara, que representa 0,5-1% de todas as neoplasias pulmonares primárias. Apresenta uma evolução indolente e, ao diagnóstico, na maioria das vezes, os doentes encontram-se assintomáticos ou com sintomas respiratórios inespecíficos. Pela clínica inexistente/inespecífica e pela variabilidade da apresentação imagiológica, é um verdadeiro desafio diagnóstico. Pelo interesse clínico/diagnóstico e terapêutico desta entidade apresentamos 2 casos clínicos.

Caso Clínico: Doente de sexo feminino, 49 anos, não fumadora. História de tuberculose pulmonar aos 30 anos. Recorre ao SU do HBA por tosse e expectoração mucopurulenta, anorexia e sudorese noturna com 8 meses de evolução. Realizou TC de tórax que revelou infiltrados pulmonares nodulares bilaterais espiculados, o maior com 2,4x2,1 cm. Realizou broncofibroscopia com lavado broncoalveolar, cujos exames microbiológicos e citológicos foram negativos.

Realizou biópsia transtorácica (BTT) à esquerda cuja anatomia patológica foi sugestiva de “proliferação inflamatória”. Realizou BTT à direita que mostrou infiltração por processo linfoide nodular com centros germinativos (CD20+, CD3, CD10 e BCL2-), a favorecer diagnóstico de hiperplasia nodular linfoide.

Neste contexto, realizou ressecção atípica das lesões dos lobos superior e inferior esquerdos por videotoroscopia, que veio a confirmar o diagnóstico de linfoma de MALT. Foi orientada para a Hematologia do Hospital de Santa Maria, fez quimioterapia e após 5 anos mantém-se sem recidiva de doença.

O segundo caso, trata-se também de uma doente de sexo feminino, 47 anos, não fumadora. História familiar de mãe, não fumadora, com neoplasia do pulmão. Recorreu ao SU do HBA por toracalgia anterior associada aos esforços, de agravamento progressivo nos últimos anos. Realizou TC de tórax que revelou hipotransparência heterogênea com 4 cm de contornos espiculados no lobo inferior direito (LID), seguida de PET-TC que confirmou lesão LID com SUV máximo de 4,14. Dos restantes exames destaca-se: estudo sérico de autoimunidade negativo, serologias VIH negativas e RMN-CE sem sinais de metastização.

Discutido em reunião multidisciplinar e decidida broncofibroscopia e ecoendoscopia brônquica (EBUS) que revelou ausência de adenopatias. As biópsias distais no LID revelaram infiltração por proliferação nodular de linfócitos B pequenos (CD20+, CD10, CD5, CD3 e CD23-) com predomínio de cadeias *Kappa*, a favorecer diagnóstico de linfoma de MALT. Foi encaminhada para o Instituto Português de Oncologia de Lisboa e proposta para excisão cirúrgica que aguarda.

Conclusão: Estes dois casos clínicos refletem a heterogeneidade de apresentação do linfoma de MALT pulmonar e ilustram o desafio diagnóstico, radiológico e histológico, imposto por esta entidade, pela raridade que representa.

29233 – Metástase ocular – Manifestação inicial rara de um adenocarcinoma do pulm

Pedro Freitas¹; Teresa Almodôvar¹

¹ Instituto Português Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Introdução: A neoplasia intraocular metastática é pouco frequente, mas cada vez mais identificada em doentes com doença oncológica avançada sendo mais comum que as neoplasias oculares primárias.

Em cerca de 1 em cada 4 dos doentes é o sintoma inicial da neoplasia.

A maioria dos tumores metastáticos intraoculares metastizam para a coróide apesar de estarem descritos casos de invasão do corpo ciliar, íris, retina, nervo óptico e vítreo. O cancro do pulmão é a segunda neoplasia que mais frequentemente apresenta metástases oculares, sendo o cancro da mama o mais frequente. No conjunto estas duas neoplasias representam cerca de dois em cada três dos casos descritos.

Caso Clínico: Mulher de 41 anos, não fumadora. Sem antecedentes médicos de relevo.

História de diminuição da acuidade visual e escotoma no olho esquerdo com cerca de três meses de evolução acompanhada de anorexia, perda ponderal e estenia.

Avaliação oftalmológica por tomografia de coerência ótica (OCT), retinografia e ecografia com identificação de nódulo subretiniano macular suspeito para lesão ocular metastática. Iniciou marcha diagnóstica com Ecografia/Mamografia que não revelou alterações sugestivas de malignidade. Realizou TC de Tórax que evidenciou nódulo no segmento posterior do lobo superior direito com 29x25 mm, acompanhado de múltiplas e incontáveis formações nodulares bilaterais sugestivos de metastização múltipla.

RM de crânio em que se salientava múltiplas áreas lesionais nodulares supra e infratentoriais, hemisféricas cerebelosas bilaterais, no vérmis e protuberancial direita, igualmente supratentórias de predomínio justacortical e cortical bilateral com maior expressão dimensional nas regiões temporo-occipitais e fronto-orbitária esquerda em relação com lesões metastáticas.

PET compatível com malignidade em lesão nodular previamente documentada no lobo superior do pulmão direito. Evidência de metastização pulmonar extensa, ganglionar mediastínica e óssea.

Realizou dez sessões de radioterapia holocraniana (3 Gy/ciclo/dia – dose total 30 Gy) com melhoria das queixas oculares.

Broncofibroscopia com ecoendoscopia brônquica (EBUS) a identificar gânglio do grupo 4L, 7, 11L, 11R e 4R que coalesce com 2R e procedeu-se a punção do G4R (ROSE positivo).

Anatomia patológica compatível com adenocarcinoma do pulmão, PDL1 negativo.

Aguarda resultado de biologia molecular por NGS para definição de estratégia terapêutica.

Conclusão: O caso clínico apresenta uma doente com sintomas associados à metastização coróideia como manifestação inicial de um adenocarcinoma do pulmão. Apesar de ser uma localização pouco frequente, a identificação de doença metastática do olho deve merecer exclusão de neoplasia primária do pulmão

29235 – Perfil imunológico celular e plasmático da terapia anti-PD-1 no cancro do pulmão de células não pequenas fase IIIb/IV: Relevância dos fatores imunossupressores

Paulo Rodrigues-Santos^{1,2,3,4,5,6}; Jani Sofia Almeida^{2,3,4,5,6}; Manuel Santos-Rosa^{2,3,4,5,6}; Fernando Barata^{7,8}; Ana Figueiredo^{7,8}

¹ CNC – Laboratório de Imunologia e Oncologia, Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra, Coimbra; ² FMUC – Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra.; ³ CIMAGO – Centro de Investigação em Meio Ambiente e Oncobiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra.; ⁴ ICBR – Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra.; ⁵ CIBB – Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia, Universidade de Coimbra; ⁶ CAC – Centro Académico Clínico de Coimbra; ⁷ CHUC – Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra.; ⁸ CHUC – Departamento de Oncologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra.

Palavras-chave: Cancro do pulmão de células não pequenas, perfil imunológico, imunoterapia, inibidores de checkpoints, citocinas, quimiocinas, factores de crescimento, factores solúveis

Anteriormente, a nossa equipa efetuou a avaliação imunológica de 3 grupos de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) em estadios IIIb/IV.

Foram analisadas amostras na fase de diagnóstico, após quimioterapia e submetidos a inibidores de checkpoints (anti-PD1). Os resultados preliminares em doentes com CPCNP em imunoterapia sugeriram: (1) diminuição significativa da expressão de PD-1 à superfície dos linfócitos T; (2) aumento de uma subpopulação de células dendríticas convencionais do tipo 2 (cDC2; Lin-HLA-DR+CD11c+CD123+); (3) ineficácia na erradicação de uma subpopulação monocítica de células supressoras derivadas da linha mieloide (M-MDSC; Lin-HLA-DR-CD33+CD11b+CD14+CD15-).

Neste trabalho, foi efetuada a quantificação de 103 fatores solúveis (citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e *immune checkpoints*) no plasma destes doentes.

Na sequência dos achados anteriores, apesar da diminuição significativa da expressão de PD-1 pelas células T observada anteriormente, não foram encontradas diferenças significativas nos valores plasmáticos de PD-1, PD-L1 e PD-L2, quando comparados os 3 grupos de doentes com CPCNP.

Por outro lado, dado que as células dendríticas cDC1 e cDC2 promovem de forma distinta a diferenciação das células T *naïve*, avaliamos as citocinas com contributo mais significativo na diferenciação de células T citotóxicas e Th1 promovida pelas cDC1 e na diferenciação de células Th2, Th9, Th17 e Tregs promovida pelas cDC2. Observou-se um aumento significativo de IL-10, promovendo assim a diferenciação de células Treg pelas cDC2. Pelo contrário, registou-se uma diminuição significativa de IL-1 β , IL-4 e IL-23 dificultando a diferenciação de Th2, Th9 e Th17 promovida pelas cDC2.

Em relação aos fatores solúveis associados às M-MDSC, observou-se nos doentes com CPCNP em imunoterapia um aumento significativo de VISTA/B7-H5 e uma tendência para valores mais elevados de arginase-1 (Arg). Está descrito um papel importante destes fatores na promoção de hipoxia no microambiente tumoral (VISTA) e na diferenciação de células Treg (Arg), respetivamente.

A análise de clusters com 103 fatores solúveis permitiu ainda identificar uma assinatura associada à terapia com inibidores de checkpoints.

Em conclusão, este estudo piloto sugere a importância da avaliação alargada de fatores imunes, celulares e solúveis, que podem revelar-se úteis na seleção e monitorização de doentes submetidos a imunoterapia no cancro do pulmão. Mais estudos serão necessários para validar os resultados obtidos a fim de integrar na prática

clínica a caracterização e monitorização imunológica destes doentes.

Este trabalho foi apoiado parcialmente pelo FEDER (COMPETE 2020) e pela FCT: projetos estratégicos POCI-01-0145-FEDER-007440, UIDB/04539/2020 e UIDP/04539/2020.

29236 – Timoma estadio IVa: uma entidade rara, um tratamento controverso, um desafio – A propósito de um caso clínico

Raquel Barroso Varela¹; Catarina Travancinha¹; Filomena Santos¹

¹IPO Lisboa

Palavras-chave: Timoma, radioterapia, adjuvante

Introdução: Timomas são neoplasias raras e indolentes. A abordagem é cirúrgica, sendo a ressecção completa um factor de prognóstico importante. No entanto, o tratamento ideal para os tumores mais avançados continua controverso. Doença em estadio IVa (com implantes pleurais/pericárdicos) ao diagnóstico representa cerca de 6.8% dos tumores tímicos e apresenta-se como um desafio no que concerne à sua abordagem terapêutica, até porque a maioria das recidivas ocorre na pleura. Apesar de controverso, algumas séries têm vindo a demonstrar segurança e eficácia da irradiação hemitorácica adjuvante nestes tumores.

Objectivos: Revisão da literatura, a propósito de um caso clínico.

Caso Clínico: Doente do sexo feminino, 28 anos, ótimo estado geral, com diagnóstico de Timoma B1, estadio IVa. Proposta para QT neoadjuvante, tendo realizado 6 ciclos de Cisplatina-Adriamicina-Ciclofosfamida até Abril de 2020. Foi operada a 04/06/2020 tendo sido submetida a pleurectomia e descorticação esquerda. Descrita massa capsulada com 21cm de maior eixo, em proximidade com superfície serosa (compatível com pleura parietal), focalmente presente na superfície serosa.

Após avaliação multidisciplinar e discussão de risco/benefício com a doente, propôs-se realizar RT hemitorácica esquerda adjuvante: 13Gy em 13fracções seguido de *boost* sobre o leito tumoral na dose de 39.6Gy em 22 fracções (total de 52.6Gy em 35 fracções sobre o leito tumoral) de 12/08/2020 a 20/09/2020. Teve uma ótima tolerância ao tratamento sem toxicidade >G1 (apenas dermite G1), sem queixas respiratórias ou alteração na vida quotidiana.

Tem realizado controlo clínico e imagiológico regular, sem evidência de doença e sem toxicidades tardias a referir.

Discussão: No timoma em estadio IVa, tendendo a envolver todo o hemitórax, uma abordagem multimodal (QT neoadjuvante, cirurgia e RT) poderá ser uma abordagem eficaz, tendo demonstrado benefício na sobrevivência livre de progressão. A QT de indução permite diminuir o volume tumoral, factor prognóstico importante, e aumenta a possibilidade de ressecção R0. A RT hemitorácica com baixa dose, após pleurectomia, apesar de não recomendada como *standard*, parece reduzir a taxa de disseminação pleural e de recidiva local. Esta abordagem é referida apenas em estudos de pequena dimensão, retrospectivos ou em *case-reports*, tornando difícil a decisão. Alguns centros, para estes estadios, com doença exclusivamente intratorácica, preconizam irradiação hemitorácica (13-19Gy a 1Gy/fr) seguida de boost de 30-45Gy (1.8-2Gy/fr) no leito tumoral (mediastino). No entanto, dado a falta de estudos randomizados, esta decisão deverá ser individualizada e multidisciplinar.

Conclusão: O Timoma é um tumor raro e a sua abordagem terapêutica controversa, principalmente no estágio IVa. Dada a falta de evidência robusta e de ensaios clínicos, torna-se de extrema importância a revisão de casos clínicos como

29238 – Experiência com osimertinib no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células EGFR positivo com metastização cerebral

Joana Borges¹; Ana Figueiredo¹; Alice Pego¹; Fernando Barata¹

¹Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células, mutação EGFR, Metastização cerebral

Objectivos: Até 50 a 60% dos doentes com cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC) com mutações do gene do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) desenvolvem metástases cerebrais ao longo do curso da doença. As novas terapêuticas alvo, como o inibidor irreversível da tyrosina kinase (TKI) de terceira geração Osimertinib, têm demonstrado uma boa penetração cerebral.

Pretendemos avaliar os doentes com CPNPC e metastização cerebral tratados com osimertinib, de forma a entender as suas características (demográficas e associadas ao tumor), a sua evolução e efeitos secundários relacionados com a terapêutica.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo duma amostra de doentes com metastização cerebral de CPNPC, seguidos na nossa consulta de Pneumologia Oncológica, tratados com osimertinib. Foram colhidos dados dos processos clínicos e realizada posteriormente análise estatística descritiva.

Resultados: Foram incluídos 9 doentes, com idade média de 63 anos (min: 42; max: 82), 66,7% do sexo feminino e 33,3% com exposição prévia ao fumo do tabaco. A performance status (ECOG) era de 0 em 5 doentes (55,6%), de 1 em 3 doentes (33,3%) e de 2 em 1 doente (11,1%). Todos apresentavam histologia de adenocarcinoma e encontravam-se em estadio IV à data de início de osimertinib. Quanto ao estudo molecular, todos apresentavam mutação do EGFR sendo que esta era no exão 19 em 5 doentes (55,5%) e no exão 21 em 4 doentes (44,4%). A expressão de PD-L1 era negativa em 4 doentes (44,4%), inferior a 50% em 2 doentes (22,2%) e superior ou igual a 50% em 3 doentes (33,3%).

Tendo em conta a metastização cerebral, foram realizadas previamente à terapêutica com osimertinib: radioterapia estereotáxica (SBRT) em 2 doentes (22,2%), excisão cirúrgica de lesão em 2 doentes (22,2%), e radioterapia holocraniana em 4 doentes (44,4%). Num dos doentes submetidos a excisão cirúrgica foi posteriormente realizada SBRT.

Em termos da resposta cerebral, 1 doente (11,1%) apresentou resposta completa cerebral (com mutação do EGFR na exão 19 e resposta parcial torácica) e nos restantes 8 doentes ocorreu resposta parcial. Três doentes (33,3%) manifestaram efeitos secundários relacionados com a terapêutica: diarreia, erupção cutânea e trombocitopenia.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi em média de 12 meses (min: 4; max: 16). Três doentes faleceram tendo apresentado uma SLP de 12, 14 (mutação do EGFR no exão 21) e 16 meses (com mutação do EGFR no exão 19).

Conclusão: Apesar das limitações relacionadas com a dimensão da amostra, o osimertinib demonstrou ser um tratamento eficaz e uma mais valia na abordagem de doentes com CPNPC EGFR positivo com metastização cerebral.

29240 – Adenocarcinoma do pulmão: Resiliência e desafio no tratamento – caso clínico

Marta Carvalho Silva¹; Maria João Araújo¹; Diana Pimenta¹; Daniela Rodrigues¹; Raquel Pereira¹; Sara Campos Silva¹; Beatriz Ferañades¹; Lurdes Ferreira¹

¹ Serviço de Pneumologia, Hospital de Braga

Palavras-chave: Adenocarcinoma, pulmão, desafio

Introdução: O adenocarcinoma corresponde a 40% dos cânceros do pulmão, sendo mais comum em mulheres, jovens e não fumadores. O tratamento depende do estado, *performance status*, comorbilidades, presença de mutações genéticas e biomarcadores.

Caso clínico: Mulher de 64 anos, não fumadora. Assintomática. Em ecografia da tireoide evidenciaram-se adenopatias cervicais com biópsia compatível com metástase de adenocarcinoma pulmonar. No estadiamento, a PET-FDG evidenciou hipercaptação nos tecidos moles da região cervical esquerda, adenopatias cervicais, mediastínicas, axilar e mama esquerda e dois nódulos pulmonares (LSD e parahilar direito) sem tradução metabólica. Estabelecido o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar, cT1N3M1, estadiamento IV, com PD-L1 de 10-20% e sem mutações no gene EGFR (Cobas®) e IHC-ALK negativo. Iniciou tratamento paliativo de 1ª linha a 01/2017 com carboplatina e pemetrexed, cumprindo 4 ciclos, com resposta parcial, e prosseguiu com pemetrexed em manutenção. Em TC de reavaliação ao 11.º ciclo (12/2017) com doença estável e captação metabólica somente em adenopatia supraclavicular esquerda, mas surgiram lesões “vasculíticas” nas nádegas e coxas, com biópsia a revelar toxidermia provável a pemetrexed, que foi suspenso. Em 05/2018 surgiram novas formações ganglionares cervicais e supraclavicular com hipermetabolismo glicolítico, suspeita de recidiva, tendo iniciado tratamento de 2ªL com Pembrolizumab (08/2018). Verificou-se aumento da tumefação supraclavicular e avidez em adenopatias cervicais bilaterais, axilares, mediastínicas, tecidos moles cervicais e mama esquerda, confirmadas como metástases em biópsias mamária e axilar (11/2018). Iniciou 3ªL linha com Docetaxel e Nintedanib (01/2019) com progressão a nível do conglomerado adenopático supraclavicular e cervical e seguiu-se uma 4ªL com retratamento com pemetrexed (03/2019) com resposta parcial. Em 01/2021, por queixas de tonturas, realizou RMN cerebral que revelou duas lesões metastáticas tratadas com radioterapia estereotáxica cerebral, mantendo pemetrexed. Solicitou-se NGS em biópsia, tendo sido encontrada a mutação V600E no

exão 15 do gene BRAF, pelo que iniciou 5ªL de tratamento com Trametinib e Drafafenib (03/2021). Atualmente sem sinais de doença em TC e ausência de focos hipermetabólicos suspeitos em PET-FDG. Como intercorrências teve um TEP e um choque hipovolémico secundário a hematoma extenso abdominal e da coxa após queda e posterior bacteriemia com ponto de partida urinário.

Conclusão: A mutação V600E do gene BRAF é encontrada em 1 a 4% dos adenocarcinomas do pulmão. O progresso científico e a repetição do estudo molecular com pesquisa de um maior número de mutações (NGS) permitiram oferecer uma terapêutica alvo em 5ªL, cinco anos após o diagnóstico de neoplasia pulmonar em estadiamento IV, rumo a uma medicina de precisão.

29241 – Inibidores do RET no cancro do pulmão de não pequenas células

Ana Pina¹; Carina Gaspar¹; Teresa Almodôvar¹

¹ Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células, RET, selpercatinib, pralsetinib

Introdução: O rearranjo de genes durante a transfeção (RET) foi identificado como mutação oncogénica no cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), com uma prevalência estimada de 1-2 %. O selpercatinib e o pralsetinib mostraram seletividade, atividade e boa tolerância contra múltiplos rearranjos do RET em estudos de fase I/II. De seguida, apresentamos dois casos clínicos, uma vez que ainda existe pouca evidência de vida real da utilização destas terapêuticas no CPNPC.

Descrição do caso: 1.º caso clínico: sexo feminino, 60 anos; com antecedentes de asma, apneia obstrutiva do sono, hipertensão arterial e dislipidemia; sem hábitos tabágicos. Diagnóstico de adenocarcinoma (ADC) do pulmão lobo superior direito a 11/2020, cT4 N2 M1c (pleura, osso), estadiamento IVB, PD-L1 <5%, rearranjo RET (EGFR, ALK e BRAF negativos; ROS1 não avaliado). Iniciada quimioterapia com carboplatina + pemetrexed a 18/02/2021, suspensa após 2 ciclos por complicação de tromboembolismo pulmonar bilateral maciço a 29/03/2021. Submetida a talcagem a 12/04/2021 por derrame pleural recidivante. Iniciado selpercatinib 160mg de 12/12 horas a 27/05/2021, com boa tolerância. TC tórax a 20/07/2021 com evolução favorável do derrame pleural.

2.º caso clínico: sexo feminino, 80 anos; com antecedentes de hipertensão arterial; sem hábitos tabágicos. Diagnóstico de ADC do pulmão lobo médio em 2018, cT2b N0 M0, operada a 28/02/2018: lobectomia média, achados inesperados de micronodularidade na pleura parietal e micronodularidades na periferia do lobo inferior direito que foram excisadas, pT4 N0 M1a (pleura), estadió IVA, PD-L1 60%, rearranjo RET (EGFR, KRAS, BRAF e ALK negativos). Iniciada imunoterapia com pembrolizumab a 16/05/2018, suspensa a 01/2020 por toxicidade (cutânea e respiratória). A 11/2020, agravamento clínico com dor retromamária direita e imagiológico com densificações nodulares pleurais, musculares e subcutâneas na parede torácica à direita em PET-TC. Iniciado pralsetinib 400 mg a 18/02/2021, com necessidade de redução de dose por hipertensão arterial não controlada. TC tórax, abdómen e pélvis a 03/09/2021 com resposta completa.

Discussão: Os inibidores seletivos do RET incluindo o selpercatinib e o pralsetinib foram recentemente aprovados no tratamento do CPNPC avançado com base em resultados positivos em estudos de fase I/II. Nos casos clínicos apresentados houve resposta a estas terapêuticas, com boa tolerância ao selpercatinib, mas toxicidade a motivar redução de dose com o pralsetinib. Vários estudos estão a decorrer para melhor esclarecer o papel destas terapêuticas.

29242 – Papel do PDL-1 nos CPNPCM com mutações ativadoras do EGFR tratados com osimertinib como 1.ª linha terapêutica

Andreína Vasconcelos¹; Eduarda M. Tinoco²; Eloisa Silva²; Daniel Coutinho²; Margarida Dias²; Sergio Campinha²; Ana Barroso²

¹ Centro Hospitalar do Baixo Vouga; ² Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos – Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

Palavras-chave: Carcinoma pulmonar não pequenas células, EGFR, PDL-1, osimertinib

Introdução: O uso de terapêuticas alvo em doentes com carcinoma pulmonar não pequenas células localmente avançado ou metastático (CPNPC_m) com alterações moleculares específicas tem demonstrado resultados superiores relativamente à quimioterapia. Em 2018 o osimer-

tinib foi aprovado neste tipo de tumores como terapêutica de 1.ª linha quando na presença de mutações ativadoras do EGFR ou da mutação T790M.

Objetivo: Avaliar o papel do PDL-1 na eficácia do osimertinib em 1.ª linha terapêutica em doentes fora de ensaio clínico com CPNPC_m e mutações ativadoras do EGFR.

Materiais e métodos: Estudo observacional retrospectivo que incluiu doentes seguidos na consulta externa da pneumologia oncológica com CPNPC_m e que iniciaram osimertinib em 1.ª linha até fevereiro de 2021. Foram avaliadas características demográficas, clínicas e tumorais. Foi avaliada a sobrevida livre de progressão

Tabela 1. Caracterização dos doentes e *outcomes*

	PDL-1>1%	PDL-1<1%
Total (n)	4	10
Sexo, masculino (n,%)	3, 75%	5, 50%
Idade, anos (média ±DP)	72±9.7	72.0±7.4
Hábitos Tabágicos		
Não fumador	3, 75%	7, 70%
Ex-fumador	1, 25%	3, 30%
ECOG		
0	2, 50%	4, 40%
1	1, 25%	5, 50%
3	0, 0%	1, 10%
Histologia – Adenocarcinoma		
	4	10
Mutação EGFR		
Deleções do exão 19	2, 50%	3, 30%
Deleção e inserção do exão 19	0	1, 10%
Mutações de substituição do exão 20	0	1, 10%
Mutações de substituição do exão 21	2, 50%	6, 60%
Metastização cerebral ao diagnóstico (n)	0	2
Classificação TNM (8.ª edição)		
IIIB	1, 25%	0, 0%
IVA	2, 50%	4, 40%
IVB	1, 25%	6, 60%
Efeitos secundários		
G1-2		
– Alterações TGI	2, 50%	7, 70%
– Alterações cutâneas	2, 50%	5, 50%
– Paroniquia	2, 50%	3, 30%
– Astenia	1, 25%	2, 20%
– Pneumonite	1, 25%	0, 0%
– Blearite	1, 25%	0, 0%
– Estomatite	0, 0%	1, 10%
G3-4		
– Neutropenia	1, 25%	0, 0%
Tempo de sobrevivência global	22.0±6.5	28.1±17.5
Taxa de resposta global (ORR) aos 12 meses de tratamento		
PDL-1>1% (n=4); PDL-1<1% (n=7)	3, 75%	5, 71.4%
PFS	Não atingida	

(PFS), a taxa de resposta global (ORR) e os eventos adversos.

Resultados: Dezasseis doentes iniciaram osimertinib em 1.ª linha; 2 doentes foram excluídos (1 por apresentar uma neoplasia maligna concomitante em progressão e outro por ausência de doseamento de PDL-1). No momento desta análise, a duração média de exposição total ao tratamento foi de 17.4±6.6 meses (intervalo de 7 a 27 meses). Na tabela 1 estão descritas as características da amostra e dos seus *outcomes*.

Conclusão – em ambos os grupos, os doentes eram maioritariamente do sexo masculino, não fumadores e com ECOG ≤ 1. Observaram-se mais efeitos secundários no grupo com PDL-1>1%. O tempo de sobrevivência global foi superior em doentes com PDL-1<1%, apesar de não ser estatisticamente significativo ($p=0.519$). A ORR aos 12 meses de tratamento foi semelhante entre ambos os grupo [sem significância estatística ($p=1.00$)] e a PFS ainda não foi atingida. Trata-se de uma amostra reduzida que aguarda um número maior de doentes, assim como maior tempo de evolução para uma avaliação mais correta.

29243 – 20 years of malignant pleural mesothelioma: Can we predict survival?

João Nunes Caldeira¹; Sofia Rodrigues Sousa¹;
Ana Maria Figueiredo¹; Alice Pêgo¹; Fernando Barata¹
¹ CHUC

Palavras-chave: Malignant pleural mesothelioma, survival, prognosis

Introduction: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare, aggressive cancer with a very poor prognosis. Selection of easily accessible, inexpensive and reliable prognostic markers and tools to predict survival would be useful in its management.

Objectives: To review our experience in the management of MPM, to investigate possible prognostic markers for MPM, and to evaluate the usefulness of the Brims' decision tree analysis in our MPM patients.

Methods: Local retrospective database analysis of patients with MPM diagnosed between 2000 and 2020. Demographic, clinical and radiological data were collected. Brims' decision tree was applied and MPM group risks' evolution was analysed. Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics 25.

Results: A total of 67 patients were evaluated. Median overall survival (OS) and progression free-survival (PFS) were 11 (IQR 23) and 7 months (IQR 12.5), respectively. Epithelioid MPM was the commonest histological type (51 patients, 76.1%). Chemotherapy (ChT) was the 1st-line modality treatment in the majority of patients (47; 71.2%). OS and PFS did not statistically differ amongst histological types (respectively, $p=0.583$ and $p=0.77$). Patients treated with a combined surgery plus ChT regimen had longer OS compared to surgery, ChT or best supportive care ($p<0.001$). Median neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were 4.13 (IQR 2.71) and 255 (IQR 167), respectively. There was a small non-significant negative correlation between NLR and OS ($r=-0.075$; $p=0.644$), and PLR and OS ($r=-0.104$; $p=0.523$). Brims' MPM group risks were as follows: group 2, 10 patients (15.9%); group 3, 22 (34.9%); and group 4, 31 (49.2) – in 4 patients there was insufficient data. The survival distributions for the three groups were statistically significantly different ($\chi^2=7.188$, $p=0.027$). Pairwise comparisons showed a statistically significant difference in the survival distributions for group 2 vs group 3 ($\chi^2=5.193$, $p=0.019$), and group 2 vs group 4 ($\chi^2=6.018$, $p=0.014$), but not for groups 3 and 4 ($\chi^2=0.266$, $p=0.606$). Brims' model statistically significantly predicted OS, $F(1,57)=11.1$, $p<0.01$.

Conclusion: In our cohort, a combined surgery plus ChT treatment modality seemed to be related to longer OS. NLR and PLR had a weak non-statistically significant negative correlation with OS. Brims' model was useful in predicting survival and should be considered for clinical practice.

29244 – Lungcovid: Infecção pelo SARS-COV-2 em doentes com tumores torácicos – Estudo observacional multicêntrico português

Denise Magalhães¹; Paulo Costa²; Lurdes Ferreira²;
Fernanda Estevinho¹

¹ Hospital Pedro Hispano; ² Hospital de Braga

Palavras-chave: SARS-CoV-2, neoplasia torácica

Introdução: Desde o início da pandemia COVID-19, a comunidade internacional alertou para maior severidade desta infecção nos doentes (dts) oncológicos, particularmente com tumores malignos torácicos e hematológicos. Nas séries de dts com COVID-19 e tumores torácicos

malignos foram reportadas taxas de mortalidade entre os 26% e 47%. O diagnóstico de COVID-19 é mais complexo neste grupo, dada a localização da doença e sobreposição de sintomatologia. Idade avançada, tabagismo, comorbilidades, corticoterapia prévia, estado funcional e estadiamento do tumor torácico foram descritos como fatores de prognóstico.

Contudo, não existia um estudo sobre a evolução da COVID-19 em doentes com tumores torácico malignos, em Portugal.

Objetivos: Caracterizar a infeção COVID-19 em dts com tumores torácicos malignos, e identificar fatores clínicos associados a pior prognóstico, em Portugal. Paralelamente será realizada uma validação externa do nomograma TERA-VOLT.

Métodos: LUNGCOVID é um estudo observacional nacional multicêntrico, retrospectivo. São incluídos dts com tumores torácicos, idade 18 anos e infeção SARS-CoV-2 (diagnosticada por PCR ou teste antigénico) desde março de 2020. As características clínico-patológicas são avaliadas através da revisão dos registos médicos.

Resultados: Apresentam-se resultados referentes a 2 centros dos 24 previstos. Foram incluídos 41 dts com idade mediana de 66 anos (51-85), 80,5% (n=33) do sexo masculino, ECOG-PS0-1 em 68,3% (n=28), 70,7% (n=29) dos tumores em estágio IV. Quanto às terapêuticas locais prévias: 26,8% (n=11) realizou radioterapia e 9,7% (n=4) cirurgia torácica. No que concerne ao tratamento sistémico oncológico 21 dts (51,2%) não se encontravam sob qualquer terapêutica ao diagnóstico da COVID-19, 7 encontravam-se em imunoterapia, 6 sob terapêutica-alvo, 5 em quimioterapia.

A COVID-19 foi diagnosticada em 15 dts por rastreio prévio ao tratamento oncológico, em 10 por sintomatologia. 21 dts desenvolveram sintomas, 13 necessitaram de admissão hospitalar. Ocorreram 19 óbitos, 9 (21,9%) deles relacionados com a COVID-19.

A COVID-19 esteve associada a um atraso de 26 dias no tratamento oncológico.

Conclusões: A mortalidade por COVID-19 na nossa população foi de 21,9%. O rastreio prévio à terapêutica oncológica assumiu um importante papel na identificação de infeções assintomáticas. A inclusão dos restantes centros irá permitir uma melhor caracterização desta população, bem como dos factores relacionados com pior prognóstico.

29245 – Nivolumab for malignant pleural mesothelioma

João Nunes Caldeira¹; Sofia Rodrigues Sousa¹; Ana Maria Figueiredo¹; Alice Pêgo¹; Fernando Barata¹
¹ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Palavras-chave: Malignant pleural mesothelioma, Nivolumab, immune-checkpoint inhibitors

Introduction: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare, aggressive cancer with limited treatment options and a poor outcome. Platinum-based chemotherapy is the current first-line standard therapy for unresectable MPM. Recently, nivolumab and other immune-checkpoint inhibitors have been investigated as treatment options for this disease.

Objectives: To review our experience with off-label single-agent nivolumab for the treatment of MPM.

Methods: Local retrospective database analysis of patients with MPM treated with off-label single-agent nivolumab in subsequent therapeutic lines. Demographic, clinical and radiological data were collected. Descriptive and statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics 25.

Results: A total of 6 patients were evaluated. Mean age was 68.7 (± 7.2) years. Sarcomatoid was the commonest histological type (4; 66.7%). All patients were pre-treated with a regimen of platinum plus pemetrexed. In 5 patients nivolumab was used as 2nd-line therapy and in one as 3rd-line. Mean duration of treatment with nivolumab was 7.5 (± 8.9) months. Mean overall survival after starting nivolumab was 10 (± 8.8) months. Mean overall survival since diagnosis was 35 (± 32.8) months. Mean progression-free survival was 3.4 (± 0.9) months. RECIST criteria best observed response was partial response in 1 patient and stable disease in another patient. The remaining had disease progression, although 1 subject had mild progression and continued treatment. One patient was treated for over 2 years and did not experience disease progression to this day. Treatment-related adverse events of any grade occurred in 3 patients: 1 patient reported fatigue, 1 patient had grade I immune-related hepatitis, and 1 had grade II immune-related arthritis.

Conclusion: Our experience with nivolumab in pre-treated patients with MPM is still small but encouraging. In our cohort it had a manageable safety profile. The small sample and the descriptive nature of our review are limitations of our study.

29246 – Timomas: Estudo de análise retrospectivo da experiência de um centro entre 2015 e 2020

Sara Cunha¹; Vânia Almeida²; Ana Figueiredo³; Rita Pancas¹; David Prieto¹; Lina Carvalho²; Alice Pego³
¹ Cirurgia torácica, Centro de Cirurgia Cardiorácica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ² Serviço de Anatomia patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ³ Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Palavras-chave: Timoma, timentomia, Masaoka-Koga, TNM

Introdução: Os timomas são neoplasias raras, apesar de serem a neoplasia mais comum do mediastino anterior. Por norma surgem entre a quarta e quinta década de vida e apresentam uma predileção pelo género feminino. Frequentemente associam-se a síndromes paraneoplásicas, sendo o mais comum a *miastenia gravis*.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição, principalmente na doença localizada, podendo ser parte integral de terapia multimodal em estádios mais avançados.

O objetivo deste trabalho é descrever a população de doentes com timoma operados no nosso centro num período de 6 anos.

Métodos: Estudo descritivo retrospectivo, que incluiu 52 doentes com o diagnóstico de Timoma submetidos a ressecção cirúrgica entre 2015 e 2020. Foram recolhidos dados epidemiológicos, histologia, estadiamento, abordagem médica e cirúrgica e seguimento.

Resultados: Foram incluídos 52 doentes submetidos a tratamento cirúrgico e com o diagnóstico de Timoma. A média de idades à data do diagnóstico foi 63 (± 14) anos com um predomínio na população feminina (54%). No momento da cirurgia a maioria apresentava doença localizada: estadio Masaoka-Koga I (69%) e IIA (21%), e estadio TNM I (90%). Síndromes paraneoplásicas, como *Miastenia Gravis*, Aplasia Eritrocitária Pura e Lupus Eritematoso Sistémico estavam presentes em 22 casos (42%). O único tratamento pré-cirúrgico realizado foi plasmáfereze nos doentes com *Miastenia Gravis*. Todos os doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico, a duração média do internamento foi de 5,9 dias, e não se verificaram complicações cirúrgicas nem reinternamentos. Foi efectuado tratamento adjuvante em 8 doentes (7 com radioterapia e 1 com quimiorradioterapia). Até à data do corte de dados 4 doentes tinham falecido e os restantes mantinham-se em seguimento. Ocorreram recidivas em

2 doentes, tendo um sido submetido a cirurgia e outro a cirurgia e quimioterapia adjuvante.

Os doentes com doença avançada (estadio Masaoka-Koga ou TNM IV) representaram 10% dos doentes. Destes, 2 apresentavam *Miastenia Gravis*. Relativamente ao tratamento, em 2 casos havia envolvimento do tronco venoso braquiocefálico e num caso envolvimento do pericárdio e pulmão, sendo a abordagem cirúrgica timentomia alargada com excisão em bloco das estruturas envolvidas e a sua posterior reconstrução. Num quarto caso havia envolvimento da pleura e diafragma, tendo sido efectuada timentomia alargada com excisão das metástases pleurais e diafragmáticas. Três doentes realizaram tratamento adjuvante e apenas um recidivou até à data.

Conclusão: O Timoma é uma neoplasia infrequente e cujo tratamento de eleição é cirúrgico, com obtenção de bons resultados. O diagnóstico precoce e a devida orientação para centros de referência é imprescindível para obtenção dos melhores resultados.

29247 – Estado mutacional do cancro do pulmão avaliado por “next generation sequencing” num centro português

Denise Magalhães¹; Marta Vilaça¹; Diogo Silva¹; Luís Cimes²; Helena Magalhães¹; Fernanda Estevinho¹
¹ Hospital Pedro Hispano; ² IPATIMUP

Contexto: Em doentes (dts) com adenocarcinoma do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) em estádios avançados e noutros doentes com CPNPC seleccionados os testes moleculares são cruciais na deteção de mutações que constituem alvos terapêuticos. A Sequenciação de Nova Geração (NGS) permite a análise, precisa e eficiente, de múltiplos genes e mutações.

Os ensaios clínicos têm estudado o impacto da terapêutica dirigida a estas alterações moleculares em estádios precoces (p.e ADAURA, ALINA)

Objetivo é estudar o perfil mutacional dos doentes seguidos numa instituição, avaliados por NGS, bem como correlacionar os resultados com as características clínico-patológicas e expressão PD-L1.

Métodos: Estudo retrospectivo de dts com CPNPC que realizaram análise NGS, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2020, num centro oncológico. As características clínico-patológicas foram acedidas através da revisão dos registos médicos. Foi realizada uma análise descritiva,

utilizando para comparar variáveis categóricas a distribuição Qui-quadrado. Os testes foram realizados com nível de significância de 0,05, SPSS®20.

Resultados: Foram analisados 299 dts com CPNPC, dos quais 293 apresentavam um teste válido. A idade mediana foi de 69 anos, 71% do sexo masculino, 21% (n=62) eram não-fumadores e 33% (n=99) eram fumadores. 65% (n=190) dos dts apresentava pelo menos uma mutação. 73 dts (38%) tinham uma mutação com terapêutica-alvo aprovada pela EMA.

As mutações no KRAS foram as mais prevalentes (31%), seguidas de EGFR (14%) e ALK (5%). Mutações de EGFR, ALK, ROS1 e RET foram mais predominantes em mulheres ($p < 0,05$), enquanto mutações no KRAS foram mais comuns em homens. As mutações do EGFR e RET foram mais comuns em dts com menos de 50 anos ($p < 0,05$). Mutações no EGFR foram encontradas de forma prevalente em não-fumadores, no KRAS foram mais predominantes em fumadores e ex-fumadores ($p < 0,05$).

No que diz respeito à expressão de PD-L1, as variantes BRAF e MET foram mais comuns quando expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ ($p < 0,05$), enquanto o EGFR era mais comum em PD-L1 $< 50\%$ ($p < 0,05$).

Conclusão: A prevalência de mutações nos genes KRAS e EGFR encontram-se em conformidade com o anteriormente reportado na população caucasiana. Algumas mutações correlacionam-se com características clínico-patológicas como sexo, tabagismo e expressão PD-L1. Este estudo apresenta uma amostra do perfil molecular da população portuguesa com CPNPC.

29248 – A imunoterapia associada à quimioterapia no tratamento dos doentes com cancro do pulmão não pequenas células: estudo de vida real

Marta Vilaça¹; Denise Magalhães¹; Diogo Silva¹; Helena Magalhães¹; Fernanda Estevinho¹

¹ Hospital Pedro Hispano, ULSMatosinhos

Palavras-chave: Imunoterapia, quimioterapia, carcinoma do pulmão não pequenas células

Introdução: O cancro do pulmão é a 2.^a neoplasia mais frequente a nível mundial com a maioria dos doentes diagnosticados em estadios avançados. Atualmente, nos doentes com cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC) e doença avançada/ metastizada, sem alvos moleculares para terapêuticas dirigidas a primeira linha terapêutica

naqueles com expressão de PD-L1 inferior a 50% é a combinação entre imunoterapia e quimioterapia, de acordo com os ensaios clínicos KEYNOTE-189 e KEYNOTE-407.

Objetivos: Caracterização epidemiológica e avaliação dos *outcomes* clínicos dos doentes com CPNPC tratados com terapêutica de combinação.

MÉTODOS: Estudo retrospectivo, observacional onde foram incluídos todos os doentes com CPNPC e que realizaram tratamento em primeira linha de imunoterapia em associação a quimioterapia, entre julho 2020 e setembro 2021. Foram avaliados variáveis clínicas, toxicidades, resposta à terapêutica, terapêutica de segunda linha, intervalo de sobrevivência livre de progressão (PFS) 1 e 2 e sobrevivência global (SG).

Resultados: Foram incluídos 13 doentes com CPNPC. A mediana de idades foi de 62 anos (43-74 anos), 85% (n=11) eram do género masculino e todos apresentavam ECOG 0/1. Em relação à histologia, 77% (n=10) adenocarcinomas e 23% (n=3) escamosa. Em relação à expressão de PD-L1, 46% (n=6) não expressavam, 31% (n=4) tinham expressão entre 1-5%. 39% (n=5) dos doentes apresentavam alterações no gene KRAS e 1 doente apresentava rearranjo RET. 54% (n=7) apresentavam metastização pulmonar contralateral, 39% (n=5) metastização óssea, 39% (n=5) metastização pleural, 31% (n=4) metastização cerebral, 23% (n=3) metastização hepática, 15% (n=2) metastização pericárdica, e 8% (n=1) metastização supra-renal. No grupo de doentes com metastização cerebral, esta foi sintomática em 3 doentes e realizaram radioterapia holocraneana. Nos exames de avaliação de resposta após 3 a 4 ciclos, 62% (n=8) apresentou resposta parcial, e mantiveram terapêutica de manutenção [mediana 4 ciclos (1-14)]. 2 doentes apresentaram unconfirmed progressive disease: um apresentou progressão de doença e o outro mantinha doença estável. Nenhum doente apresentou toxicidade/eventos adversos imuno-mediados grau 3 ou superior. PFS 1 mediana (método de Kaplan-meier) não foi alcançada. Progrediram apenas 4 doentes. Destes, 2 iniciaram terapêutica de segunda linha, com esquema docetaxel; em um associado a nintedanib. Nos restantes foi decidido tratamento paliativo sintomático. APFS 2 mediana também não foi alcançada. O período de follow up mediano foi de 6 meses (1;15). Faleceram 31% (n=4) dos doentes, mas a SG mediana não foi alcançada.

Conclusão: Neste estudo, o tratamento de combinação entre quimioterapia e imunoterapia foi bem tolerado, sem

eventos adversos grau 3 ou superior. Não foram ainda alcançados nesta amostra PFS1 e 2 e SG. Para isso contribuiu o reduzido tamanho amostral e curto período de follow up.

29249 – Pseudo-progressão sob associação de quimioterapia e imunoterapia: A propósito de um caso clínico

Diogo Silva¹; Gonçalo Miranda¹; Catarina Silva¹; Helena Magalhães¹; Fernanda Estevinho¹

¹ Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano

Palavras-chave: Imunoterapia, pseudo-progressão, cancro do pulmão de não pequenas células

Introdução: A imunoterapia veio revolucionar o tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, inicialmente em segunda linha ou subsequentes, numa fase seguinte em primeira linha em doentes com expressão de PD-L1 maior ou igual que 50%, sem mutação do EGFR ou rearranjo ALK, associando-se a benefício de sobrevivência com HR de 0,62 (IC95%:0,48–0,81). Posteriormente as associações de imunoterapia (nomeadamente com quimioterapia) vieram beneficiar, em primeira linha, doentes independentemente da expressão de PD-L1. Com a implementação da terapêutica com inibidores do checkpoint imune (ICI) surgiram relatos de pseudo-progressão, que motivaram a criação de novos critérios de avaliação de resposta – iRECIST. Apesar de várias descrições na literatura da associação entre ICI e pseudo-progressão, são raros os relatos de ocorrência de pseudo-progressão durante a associação entre quimioterapia e imunoterapia.

Descrição do caso: Doente caucasiano do sexo masculino, 62 anos, com antecedentes de Doença Pulmonar

Obstrutiva Crónica GOLD A e tabagismo (50 UMA), com bom estado geral e capacidade funcional ECOG de 0. Recorreu à consulta de Otorrinolaringologia em Dezembro/2020 por disfonia, sem outra sintomatologia. Após estudo, diagnosticado carcinoma epidermóide do pulmão (com expressão de PD-L1 5-10%) no hilo pulmonar esquerdo, em estadio cT4N2M1a – IVA. Iniciou tratamento com o protocolo de carboplatino, paclitaxel e pembrolizumab, segundo o ensaio clínico KEYNOTE-407. Solicitada avaliação de resposta após o término de terceiro ciclo em doente com benefício clínico, com documentação de aumento dimensional da massa hilar esquerda em 47%, do nódulo pulmonar direito em 30% e estabilidade da massa ápico-hilar do lobo superior esquerdo, traduzindo-se segundo os critérios de iRECIST em iUPD (unconfirmed progression). Face ao benefício clínico documentado, decidida manutenção de tratamento sistémico em curso e reavaliação imagiológica. Nova reavaliação imagiológica um mês depois com redução da massa hilar esquerda em 15% bem como redução dimensional de todas as adenomegalias e estabilidade dimensional da metástase pulmonar direita. Completou 8 ciclos de tratamento, compostos por 4 ciclos de associação de quimioterapia com imunoterapia e 4 ciclos com pembrolizumab 200 mg a cada 21 dias em monoterapia, mantendo benefício clínico, boa tolerância terapêutica e doença estável.

Discussão: A imunoterapia está associada a padrões de resposta diferentes dos associados à quimioterapia, tais como pseudoprogressão ou eventualmente hiperprogressão. A deteção de pseudoprogressão é essencial para impedir a suspensão precoce do tratamento e assegurar benefício completo da resposta prolongada da imunoterapia. O presente caso ilustra uma pseudo-progressão sob associação de quimioterapia clássica e imunoterapia com posterior estabilização de doença e benefício sintomático.



GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

DA REVISTA DO GRUPO DE ESTUDOS DO CÂNCRO DO PULMÃO

A **Revista do GECP** aceita para publicação trabalhos (artigos originais, de revisão, de atualização, casos clínicos, cartas ao editor, comentários críticos a artigos científicos, etc.) relacionados direta ou indiretamente com tumores torácicos.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

A Revista do GECP é de livre acesso. Todos os artigos estão disponíveis, de forma gratuita, em gecp.pt.

A aceitação dos originais enviados para publicação é condicionada à avaliação pelo Conselho Científico da Revista. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- h) aceites após as modificações propostas aos autores pelo Conselho Científico;
- c) recusados.

Não serão aceites trabalhos já publicados ou enviados simultaneamente a outras Revistas.

Apresentação dos trabalhos – Os textos devem ser escritos em português ou inglês, com todas as páginas numeradas e enviados num ficheiro Word (não serão aceites em PDF).

Os manuscritos deverão ser referenciados, pelos próprios autores, como artigos originais, de revisão, cartas ao editor, ou outros.

Deverá ser assinalado, no Anexo I, se o texto foi ou não escrito segundo as regras do novo acordo ortográfico da língua portuguesa.

Estrutura – Sempre que possível, será adoptado o esquema seguinte:

- a) Na primeira página:
 - título do trabalho em português e inglês; nome dos autores (nome próprio e apelido) com os respetivos títulos académicos e/ou profissionais; local de trabalho ou da Instituição onde foi realizado o trabalho; endereço eletrónico do primeiro autor e opcionalmente dos co-autores.
- b) Na(s) página(s) seguinte(s):
 - o resumo estruturado (Introdução e objetivos; Materiais e métodos; Resultados; Discussão e conclusões) em português que não deverá ultrapassar 250 palavras para os trabalhos originais e de revisão e de 150 para os casos clínicos;
 - o resumo em inglês com características idênticas;
 - as palavras-chave, em português e inglês (3 a 10), que servirão de base à indexação do artigo, de acordo com a terminologia do *Medical Subject Headings* (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
- c) O texto que, no caso dos artigos originais, terá em geral: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões
- d) Agradecimentos
- e) Bibliografia
- f) Tabelas e Figuras.

Bibliografia – As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem consecutiva da sua primeira citação no texto. Devem ser identificadas no texto com números árabes no formato *superscript*. No caso das Revistas, as referências devem conter: o nome do(s) autor(es) (apelido e inicial do nome próprio), o título do artigo, o nome da publicação (abreviado) em itálico e a sua identificação (ano, volume, número e páginas).

Exemplo: **Pulmão C, Revista GE. Colaboração com a Revista. Revista GECP 20YY; Vol. XX(9): zz-ww.**

Se o número de autores for igual ou inferior a 5 devem incluir-se todos; se for superior, incluem-se os 3 primeiros autores seguidos da abreviatura latina *et al.*

Imagens – Todas as imagens – tabelas, figuras, fotografias, gráficos, etc. – devem ser apresentadas com qualidade que permita a sua reprodução em condições de legibilidade, numeradas e acompanhadas do respetivo título e legenda explicativa. Deverá ser sinalizado o local da sua inserção no texto.

As fotografias e outras ilustrações não podem apresentar quaisquer referências que permitam a identificação dos doentes.

As Tabelas devem ser numeradas, em numeração romana, na parte superior com o correspondente título. As Figuras devem ser numeradas, com números árabes, na parte inferior com o correspondente título.

As figuras, que incluam fotografias, devem ser enviadas em ficheiro à parte no formato TIFF ou JPEG com uma resolução mínima de 300 dpi. As figuras que contenham linhas ou conjuntos de pontos devem ser gravadas com uma resolução mínima de 800 dpi.

Conflitos de interesse – Cada um dos autores, deverá indicar no Anexo I se no manuscrito existe ou não qualquer conflito de interesse.

Modificações e revisões – No caso de a aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo máximo de vinte dias.

As provas tipográficas serão realizadas pela Redacção, caso os autores não indiquem o contrário. Neste caso, elas deverão ser feitas no prazo determinado pela Redacção em função das necessidades editoriais da Revista.

Separatas – Podem ser fornecidas separatas, a expensas dos autores, quando requisitadas antes da impressão.

Pedido de publicação – Os trabalhos deverão ser acompanhados de uma declaração (Anexo I), que se encontra disponível em gecp.pt, assinada por todos os autores.

Nota final – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto, aconselha-se a leitura das Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa, 2013 disponíveis em www.acta-medica-portuguesa.com e dos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals acessíveis em ICMJE.org.

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA GEC P
ANEXO I**

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

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

Nome dos autores:

1. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

2. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

3. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

4. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

5. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

6. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

* Indicar os conflitos de interesse de cada autor: _____

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

Sim Não

