





## Um caso de Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células EGFR

Sofia Campos<sup>1,\*</sup> , Catarina Custódio<sup>1</sup> , Margarida Felizardo<sup>1</sup> , Jaime Calha<sup>2</sup> , Rosa Maria Madureira<sup>3</sup> , José Alberto Teixeira<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Imagiologia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>4</sup> Serviço de Oncologia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

\* sofiacampossilva@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A mutação EGFR é a mais frequente no Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células e ocorre principalmente em mulheres e doentes não fumadores.

**Caso clínico:** Apresentamos o caso de uma mulher de 51 anos, ex-fumadora com baixa carga tabágica, diagnosticada com adenocarcinoma do pulmão em 2014, em estadio IB operada e submetida a terapêutica adjuvante. Recidivou após dois anos com doença metastática pulmonar e óssea, com mutação exão 21 do EGFR. Iniciou terapêutica com inibidor da tirosina-cinase (TKI) gefitinib e posteriormente, osimertinib. Manteve terapêutica com TKI durante três anos até progressão clínica. Posteriormente, foram sequenciadas diversas linhas de quimioterapia e imunoterapia (sem alteração do perfil molecular e/ou transformação histológica).

**Discussão:** A resistência aos TKIs é inevitável e nem sempre são conhecidos os seus mecanismos; contudo deve ser considerada a sua manutenção enquanto houver benefício clínico, apesar de progressão imagiológica. Atualmente a quimioterapia é a terapêutica subsequente que é utilizada, mas novos fármacos estão em desenvolvimento para serem utilizados após resistência ao osimertinib.

**Palavras-chave:** carcinoma de não-pequenas células, adenocarcinoma, EGFR, sequenciação terapêutica, TKI

© 2022 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/>).

### ABSTRACT

**Background:** EGFR mutation is the most frequent in Non-Small Cell Lung Cancer and occurs mainly in women and non-smoking patients.

**Clinical case:** We present the case of a 51-year-old female, former light smoker, diagnosed with lung adenocarcinoma in 2014, in stage IB. She underwent surgery and adjuvant therapy. She recurred after two years with metas-

tatic lung and bone disease, with EGFR exon 21 mutation. Therapy with tyrosine-kinase inhibitor (TKI) gefitinib was started and later, osimertinib. She maintained TKI therapy for three years until clinical progression. Subsequently, several lines of chemotherapy and immunotherapy were sequenced (without alteration of molecular profile and/or histological transformation).

**Discussion:** Resistance to TKIs is inevitable and its mechanisms are not always known; however, maintenance should be considered if there is clinical benefit, despite imaging progression. Currently chemotherapy is the subsequent therapy that is used, but new drugs are under development to be used after resistance to osimertinib.

**Keywords:** non-small cell lung carcinoma, adenocarcinoma, EGFR, therapeutic sequencing, TKI

© 2022 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 cancro do pulmão (CP) é o terceiro mais prevalente em Portugal<sup>1</sup>, mas representa a principal causa de morte por doença oncológica. O carcinoma de não pequenas células (CPNPC) corresponde a cerca de 85% dos casos de CP e o adenocarcinoma (ADC) representa a histologia mais frequente<sup>2</sup>.

A terapêutica do CP em estágio metastático tem sofrido inúmeras mudanças na última década, com o surgimento dos inibidores de tirosina-quinase (TKI) e da imunoterapia, sendo uma terapêutica, cada vez mais selecionada por biomarcadores. A mutação do *epidermal growth factor receptor* (EGFR) é a mutação, das que dispõe de terapêutica dirigida aprovada em primeira linha, mais frequente e ocorre em cerca de 15% dos casos na Europa. É mais frequente no sexo feminino, em doentes mais jovens e não fumadores ou com carga tabágica (CT) mais baixa. O primeiro TKI para mutações sensibilizadoras do EGFR foi aprovado em 2013 e, desde então, diversos outros inibidores já foram aprovados<sup>3</sup>.

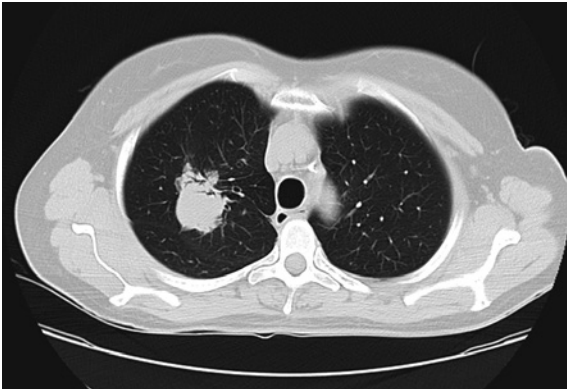
## CASO CLÍNICO

Apresentamos um caso de uma mulher de 53 anos, ex-fumadora com CT de 10 unidades maço-ano, sem outros antecedentes médico-cirúrgicos ou história familiar relevante.

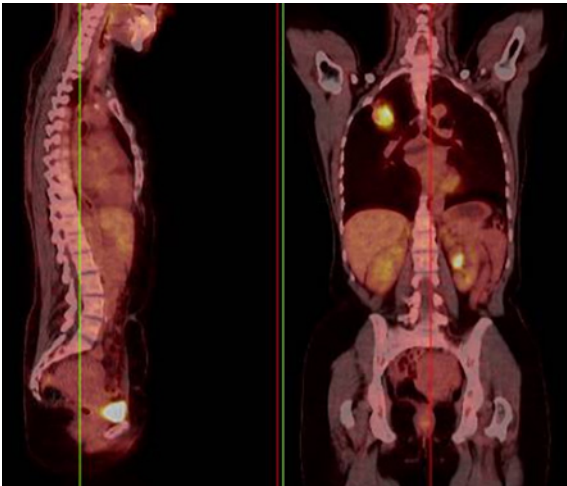
Em fevereiro de 2014, a doente iniciou quadro de tosse produtiva com cansaço/dispneia mMRC1, sem sintomas B ou outra sintomatologia respiratória. Inicialmente assumida pneumonia da comunidade, mas pela persistência da sintomatologia após antibioterapia, realizou TC tórax (Fig.1).

Foi estadiada com TC TA, RM CE e PET/TC (Fig. 2) e assumida neoplasia do pulmão cT2aN0M0 (7.<sup>a</sup> edição TNM). Foi submetida a bilobectomia superior direita com linfadenectomia em abril de 2014, evidenciando-se massa do lobo superior direito com invasão transcisural do lobo médio, com estadiamento pT2aN0, invasão pleural e resseção R0. Histologicamente compatível com ADC do pulmão TTF1+. Realizou adjuvância com duplete de platino até setembro de 2014, sem toxicidade associada e mantendo *performance status* (PS) de 0.

**Figura 1.** Tomografia computadorizada (TC) tórax fevereiro de 2014, demonstrando lesão nodular atípica com 35 mm com broncograma aéreo e retração da grande cisura.

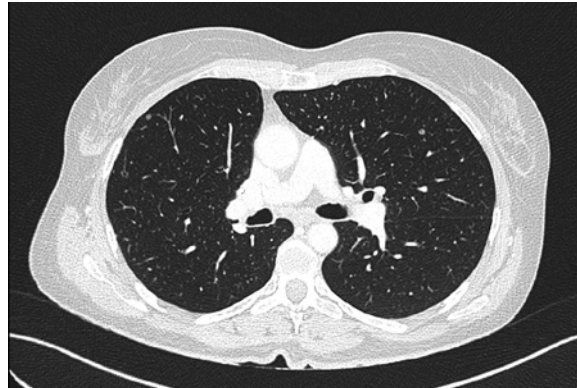


**Figura 2.** PET-FDG de março de 2014 de estadiamento, com a lesão já descrita, sem evidência de metastatização ganglionar ou à distância.

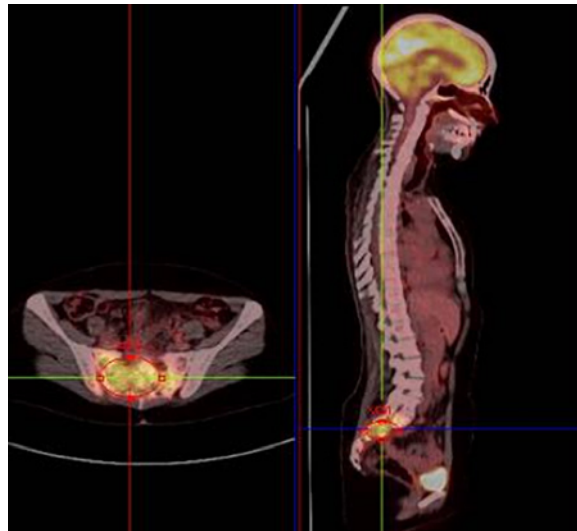


Manteve vigilância clínica e imagiológica. Na TC tórax de seguimento de março de 2016 verificou-se aparecimento de numerosos micronódulos pulmonares bilateralmente (Fig. 3). Realizou re-estadiamento com TC TA, RM CE e PET-TC

**Figura 3.** TC tórax de março de 2016 a evidenciar recidiva de doença com números micronódulos pulmonares dispersos bilateralmente, discretos mas em grande número e com distribuição aleatória, sugestivos de secundarização.



**Figura 4.** PET-FDG de abril de 2016 a mostrar metastatização óssea no sacro



que confirmou a presença de micronodularidades pulmonares bilateralmente e evidenciou a presença de lesões no sacro e na articulação sacro-ilíaca suspeitas de atipia com SUVmax de 8,98 (Fig. 4).

Realizou biópsia óssea que confirmou recidiva tumoral, ADC TTF1+. Foi pedida pesquisa de mutação EGFR através de técnica de *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR), que foi positiva para uma mutação sensibilizadora no exão 21.

Realizou radioterapia paliativa sobre as duas lesões ósseas, com 30 Gy em 10 frações e em abril de 2016 iniciou tratamento sistémico de primeira linha para doença metastática com gefitinib, com boa tolerância.

Após 11 meses de terapêutica com TKI, clinicamente houve agravamento do PS com tosse seca e cansaço de novo. Houve progressão imagiológica com aumento dimensional e numérico das metástases pulmonares, sem agravamento das lesões ósseas. Realizou biópsia líquida para pesquisa da mutação T790M do exão 20 do EGFR que foi positiva, pelo que iniciou terapêutica com osimertinib em abril de 2017. Manteve-se sob osimertinib 27 meses, com PS0 e doença clinicamente estável, embora com discreta progressão imagiológica nos últimos oito meses da terapêutica.

Em julho de 2019, após mais de cinco anos de diagnóstico e mais de três anos de doença metastática conhecida em estadio IVB, sob TKIs, houve novo agravamento do PS com tosse e dor óssea não controlada e progressão imagiológica. Fez rebiopsia de lesão pulmonar e novo estudo molecular. Confirmou-se a histologia de ADC TTF1+ com expressão de PD-L1 de 70%, o estudo molecular não revelou outras mutações além da já conhecida. Iniciou terceira linha de terapêutica sistémica com platino e pemetrexedo, esta terapêutica foi bem tolerada, sem toxicidades associadas.

Confirmou-se nova progressão de doença em julho de 2020, 12 meses após ter iniciado quimioterapia. Foi iniciada imunoterapia com pembrolizumab; contudo, após apenas seis ciclos, observou-se progressão franco agravamento do PS e progressão de doença a nível pulmonar, mediastínico e ósseo.

**Figura 5.** TC de tórax de agosto de 2021 a demonstrar agravamento franco das lesões pulmonares.



Iniciou quinta linha com docetaxel e nintedanib em dezembro de 2020, mantendo doença estável e PS 1, com toxicidade hepática e necessidade de redução da dose de nintedanib. Em agosto de 2021 volta a apresentar progressão de doença (Fig. 5), PS 2 e dispneia mMRC 2/3 e aumento das lesões pulmonares e das adenopatias mediastínicas e aparecimento de lesões de novo em vários órgãos, nomeadamente no fígado, suprarrenal e osso, com fratura patológica de L4. Foi submetida a radioterapia em L4 com 20 Gy em 5 frações. Realizou broncofibroscopia que revelou oclusão completa da árvore brônquica direita por infiltração neoplásica e redução da permeabilidade do brônquio principal esquerdo em cerca de 50% por compressão extrínseca. Nesta altura, foi rebiopsada mantendo as características a nível histológico e molecular.

Foram contactadas outras instituições nacionais e internacionais para discussão do caso e tentativa de inclusão em ensaio clínico, contudo a doente não reunia as condições necessárias para participação em nenhum ensaio em recrutamento.

Em setembro de 2021 iniciou gemcitabina sem toxicidades associadas. Completou seis ciclos e a reavaliação imagiológica em janeiro de 2022,

demonstrou diminuição das lesões do pulmão esquerdo, confluência dos depósitos do pulmão direito e ausência de permeabilidade da árvore brônquica direita, juntamente com aumento da lesão da suprarrenal e hepática e ainda uma lesão hepática de novo, no seu conjunto compatíveis com progressão de doença.

Optou-se nesta altura por retratamento com pemetrexedo, dada a resposta e boa tolerância prévias. Em abril de 2022, a doente apresentou agravamento clínico progressivo, com hipoxémia de novo e dor de difícil controlo, que motivaram internamento para controlo sintomático vindo a doente a falecer.

### DISCUSSÃO

Após resposta inicial aos TKIs, a resistência à terapêutica irá invariavelmente ocorrer. A mutação T790M do exão 20 é responsável por 50 a 60% dos casos de progressão em doentes com mutação EGFR previamente tratados com TKIs de primeira ou segunda geração; raramente é encontrada em doentes nunca tratados. Assim, todos os doentes com progressão devem ser testados para esta mutação que, quando positiva, é sensível ao tratamento com osimertinib e, quando é negativa, deve levar à investigação adicional de outros mecanismos de resistência. Estes mecanismos podem ser a amplificação do recetor transição epitelial mesenquimal (MET), que ocorre em cerca de 20%, amplificação do HER2, mutações do BRAF ou do K-RAS, transformação em carcinoma de pequenas células e alternâncias do gene PIK3CA. Contudo, em cerca de 20% dos casos, o mecanismo de resistência não é identificado, sendo que tanto pode ocorrer numa proteína responsável pela ligação ao recetor ou a jusante na via de sinalização, apesar de haver uma inibição eficaz do recetor<sup>2,4</sup>.

Neste caso, a doente progrediu por aquisição da mutação T790M e realizou osimertinib que manteve durante 27 meses, perdendo posteriormente esta mutação. Estudos indicam que a perda da mutação T790M está associada a uma *progression-free survival* (PFS) mais curta de 5.36, vs. 13.81 nos doentes que progridem mas mantêm a T790M<sup>5,6,7</sup>, o que neste caso não se verificou. Importa ainda referir a manutenção do osimertinib apesar de progressão imagiológica, por se considerar manter o benefício clínico.

Admitimos que a idade, o excelente PS que a doente manteve ao longo do tempo, a sequência das diferentes terapêuticas, bem como a manutenção do TKI enquanto se observou estabilidade clínica, contribuíram para a sobrevivência de 74,13 meses após recidiva e 98,8 meses desde o diagnóstico.

Atualmente, estão a ser desenvolvidos novos fármacos, como o lazertinib, um TKI de terceira geração e o amivantamab, um anticorpo bi-específico direcionado ao EGFR-MET, já disponibilizado pelo Infarmed ao abrigo do programa de acesso precoce aos doentes com mutações de inserção do exão 20 após falência de QT com platino, imunoterapia e docetaxel.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

### ORCID

S C Silva  0000-0002-1991-2101  
C Custódio  0000-0002-0158-3282  
M Felizardo  0000-0003-3853-0616  
J Calha  0000-0001-8083-0132  
R Madureira  0000-0002-5898-7819  
J A Teixeira  0000-0002-9083-8629

## REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer, WHO, 2020
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up*, updated version published 15 September 2020
3. Thai A, Solomon B J, Sequist L V, Gainor J F, Heist RS, *Lung cancer*, The Lancet, Vol: 398, Sept 2021
4. Kyoungmin L, Deokhoon K, Shinkyu Y, Lee D H, Kim S, *Exploring the resistance mechanisms of second-line osimertinib and their prognostic implications using next-generation sequencing in patients with non-small-cell lung cancer*, European Journal of Cancer, Volume 148, 2021, Pages 202-10.
5. Lim J U, *Overcoming Osimertinib Resistance in Advanced Non-small Cell Lung Cancer*, Clinical Oncology, Volume 33, Issue 10, 2021, Pages 619-26.
6. Shimamura, S S, Shukuya, T, Asao T., et al. *Survival past five years with advanced, EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small cell lung cancer—is there a “tail plateau” in the survival curve of these patients?*, BMC Cancer 22, 2022
7. Jessica J L, Stephanie S, Christine A L, et al., *Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs*, Journal of Thoracic Oncology, Volume 11, Issue 4, 2016, Pages 556-65.