

# Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. XIX, N.º 2; 2022

## PÁGINA DA DIREÇÃO

**Reflexões sobre o presente e o futuro do Cancro do Pulmão**

*Maria Teresa Almodovar, Ana Maria Figueiredo*

## EDITORIAL

**Rastreio do Cancro do Pulmão, para quando?**

*Venceslau Hespanhol*

## ARTIGOS TEMÁTICOS DE REVISÃO

**New approaches in RET and MET in NSCLC**

*Sónia Silva, Telma Sequeira, Fernando Barata*

**Como avaliar a operabilidade de um doente**

*Rita Barata*

**O futuro na doença oligometastática**

*Fernanda Estevinho, Paulo Costa*

## DESTAQUES – 1.º CONGRESSO PORTUGUÊS DO CANCRO DO PULMÃO

**Comunicações orais**

**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 19. Número 2, 2022

Página da direção.....	5
Reflexões sobre o presente e o futuro do Cancro do Pulmão <i>Maria Teresa Almodovar, Ana Maria Figueiredo</i>	
Editorial.....	7
Rastreio do Cancro do Pulmão, para quando? <i>Venceslau Hespanhol</i>	
Artigos temáticos de revisão	
New approaches in RET and MET in NSCLC .....	9
<i>Sónia Silva, Telma Sequeira, Fernando Barata</i>	
Como avaliar a operabilidade de um doente .....	17
<i>Rita Barata</i>	
O futuro na doença oligometastática .....	23
<i>Fernanda Estevinho, Paulo Costa</i>	
Destaques – 1.º Congresso Português do Cancro do Pulmão	
Comunicações orais .....	30
Posters.....	36



GRUPO de ESTUDOS  
do CANCRO  
PULMÃO do

## Reflexões sobre o presente e o futuro do Cancro do Pulmão

Maria Teresa Almodovar<sup>1</sup> , Ana Maria Figueiredo<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Serviço Pneumologia Instituto Português Oncologia Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Serviço Pneumologia Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE, Coimbra, Portugal

“Lugar ao novo” é o tema do **1.º Congresso de Cancro de Pulmão**, a que este número da Revista do GECP é dedicado. Estamos numa época de grandes inovações no Cancro do Pulmão, em áreas tão distintas como o rastreio, diagnóstico, estadiamento e tratamento. Se compararmos a esperança de vida de uma pessoa atingida por esta doença em 2022 com o que se passava em 2005, altura do 1.º Congresso do GECP, as diferenças são enormes!! Mas a verdade é que as nossas preocupações actuais já lá estavam em temas como genética, ética, ensaios e o papel de grupos cooperativos, terapêuticas dirigidas, avanços em cirurgia, radioterapia e terapêutica sistémica.

Neste recomeçar, com o 1.º Congresso Português do Cancro do Pulmão, 10.º Congresso do GECP, quisemos dar “lugar ao novo”, porque actualmente nesta área do conhecimento as novidades são muitas e diárias!

O diagnóstico e estadiamento do cancro do pulmão são agora muito mais precisos graças às novas técnicas na medicina de imagem, tanto na radiologia convencional como na nuclear. A mudança na forma como colhemos amostras, com as novas técnicas de broncoscopia guiadas por ecografia ou por navegação electromagnética, e o aperfeiçoamento da punção aspirativa trans torácica permitem obter material tumoral em quantidade e condições muito mais facilitadoras do correcto diagnóstico patológico e molecular. Esse conhecimento irá certamente compensar a curto prazo, com abordagens de tratamento cada vez mais individualizadas.

Em relação ao tratamento, tem vindo a mudar a forma de abordar os tumores em estadios cirúrgicos ou radicalmente tratáveis, com novas técnicas cirúrgicas, adjuvâncias e neo-adjuvâncias e combinações terapêuticas, mas a grande revolução deu-se nos estadios avançados. Há algumas décadas, pouco podia ser oferecido a um doente com cancro do pulmão inoperável. Agora o arsenal de tratamentos eficazes cresce exponencialmente. O conhecimento molecular cada vez mais preciso e minucioso dos tumores está a permitir-nos individualizar mais os tratamentos, ao mesmo tempo que a imunoterapia se afirma como um pilar fundamental do tratamento, permitindo-nos alcançar hoje resultados que não poderíamos imaginar há apenas alguns anos. Surge também a possibilidade, graças às novas tecnologias e aos novos tratamentos, de abordar de forma diferente conceitos já antigos

mas agora revistos, como a doença oligometastática e a oligoprogressão, e ultrapassar situações limite em tratamento local.

Não nos podemos também esquecer que se hoje há mais doentes vivos, é graças aos conhecimentos adquiridos e consolidados pelos ensaios clínicos, que também têm visto a sua estrutura ser alterada, pela premência de autorizações e acesso mais precoce aos novos medicamentos. A pandemia abrandou a investigação clínica mas estamos a recuperar o ímpeto. Não podemos parar a investigação se quisermos manter os avanços da última década. O GECP está novamente a lançar estudos de vida real, porque acreditamos que trabalhando todos em conjunto conseguimos ir mais longe. A investigação e o trabalho dos grupos cooperativos podem e devem continuar a ser apoiados.

Pela mesma razão as Reuniões Multidisciplinares de Tumores Torácicos (RMTT) impõem-se como uma mais-valia fundamental no planeamento da abordagem dos doentes, proporcionando uma melhor coordenação e redução da variabilidade dos cuidados prestados ao doente, o que, num tratamento oncológico é de grande valor. É preciso por isso que sejam reconhecidas e valorizadas pelos hospitais para que os seus membros possam dedicar o tempo necessário à sua preparação e execução. Temos de continuar neste caminho de inovação e individualização da gestão para continuar a aumentar o ritmo de melhoria. Por esta razão a composição destas reuniões tem-se diversificado e aumentado incluindo agora também especialistas em anatomia patológica, genética, medicina nuclear e futuramente farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais entre outros, para lá das disciplinas iniciais de cirurgia, oncologia, pneumologia, radio oncologia e imagiologia.

Nos últimos 15 anos houve mais avanços do que nos 30 anos anteriores, conseguindo-se aumentar a sobrevivência e qualidade de vida dos nossos pacientes, mas há, sem dúvida, um longo caminho ainda a percorrer na Prevenção Primária. Em 1969, a OMS já alertava para a relação direta do tabaco e de alguns tipos de cancro. Desde então, registaram-se progressos, mas o tabaco continua a ser um produto de consumo diário. O tabagismo nas mulheres é preocupante. Assistimos a uma incidência muito maior do cancro do pulmão neste grupo, o que é, sem dúvida, uma consequência do seu hábito de tabagismo induzido pelas campanhas da indústria tabaqueira que até há alguns anos disse subliminarmente às jovens que para serem “modernas” ou “iguais aos homens” deviam fumar. Os novos dispositivos, cigarros eletrónicos e tabaco aquecido, dão agora a ilusão de poder fumar sem risco das doenças relacionadas com o tabaco. Precisamos de mais educação, campanhas, mais investimento para lutar contra a comercialização que nos é imposta pela indústria do tabaco.

Poderemos acabar com a maior parte dos casos de cancro do pulmão se conseguirmos garantir que, no futuro, ninguém fume um cigarro, embora persista a exposição ambiental e o cancro do pulmão dos não fumadores. Como neste momento isto é utópico, teremos de nos concentrar na prevenção primária, na melhoria dos tratamentos e na deteção precoce, esperando por um programa de rastreio em Portugal.

## ORCID

Maria Teresa Almodovar  0000-0001-8950-2100

Ana Maria figueiredo  0000-0003-0645-791X



## Rastreo do Cancro do Pulmão, para quando?

Venceslau Hespanhol<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal

Desde a publicação dos primeiros resultados do ensaio clínico de rastreio “National Lung Screening Trial”<sup>1</sup> em 2011 que ficou claro que em populações selecionadas a utilização de TAC torácica de baixa dose poderia influenciar a mortalidade por cancro do pulmão, reduzindo-a em 20% em relação à realização de radiografia de tórax. Desde aí até agora, muitos outros estudos foram realizados para confirmar esse impacto positivos e a sua aplicabilidade em múltiplos cenários, países, estruturas populacionais, etc.<sup>2,3,4</sup>. Em 2020 foi publicado outro grande ensaio, agora realizado na Europa, o NELSON, maioritariamente na Holanda, com a participação de alguns Centros de Lovaina na Bélgica<sup>2</sup>. Este estudo, além de confirmar o benefício do rastreio em relação a não rastrear populações específicas, com risco de cancro do pulmão, permitiu desenvolver algoritmos de diagnóstico, “follow up” de nódulos pulmonares e até de procedimentos diagnósticos. Permitiu ainda testar o espaçamento das TACs de baixa dose, permitindo reduzir o seu número<sup>2</sup>. Introduziu na avaliação de rastreio o conceito volumétrico dos nódulos pulmonares e associadamente o tempo de duplicação dos nódulos pulmonares, construindo com estes parâmetros critérios de risco de malignidade de um nódulo pulmonar<sup>2</sup>. Muitas dificuldades foram surgindo ao longo da realização destes estudos e não menos, na sua interpretação. Será o rastreio unicamente uma antecipação do diagnóstico, não influenciando o prognóstico do doente e, portanto, não reduzindo a mortalidade? Um número elevado de tumores, não foi diagnosticado pelo rastreio, os tumores do intervalo, normalmente mais agressivos e de evolução rápida<sup>1,2</sup>. Pelo que se colocou a dúvida, será que rastreio é mais eficaz a detetar tumores mais indolentes e se o é, será que estes tumores algum dia serão causa de morte dos doentes (“overdiagnosis”), não fazendo qualquer sentido intervir sobre eles? Estas e muitas outras questões, foram sendo assim, respondidas, algumas delas à medida que os resultados dos rastreios se consolidaram, bem como, à medida que os programas de rastreio começaram a ser implementados em diferentes populações e cenários não controlados, como nos ensaios. Foram encontrados modelos<sup>5</sup> adaptáveis às diversas populações de forma a aumentar a rentabilidade reduzindo o número de TACs necessárias para identificar um cancro do pulmão e foi possível, ainda que preliminarmente, avaliar resultados da implementação do rastreio<sup>6,7</sup>. Um dos primeiros resultados foi a deslocação maciça no estadiamento das populações que de forma voluntária decidiram realizar rastreio do cancro do pulmão<sup>6</sup>. Esta deslocação dos estádios das populações rastreadas relativamente aos estádios

mais precoces já tinha sido identificada no estudo NELSON, tendo-se verificado que quando se ultrapassava 2,5 anos entre duas avaliações a proporção dos estádios, do I ao IV, voltava a aproximar-se das proporções reais das populações não rastreadas<sup>6</sup>.

Os resultados de vida real, da implementação populacional dos estudos de rastreio do cancro do pulmão mostram um aumento muito relevantes de doentes a quem é possível oferecer um tratamento com expectativa de cura, uma redução no número de casos avançados de cancro do pulmão<sup>7</sup>. Contudo, a lentidão com que se vêm implementando os programas de rastreio, não permitem ainda avaliar o verdadeiro impacto do rastreio do cancro do pulmão como uma estratégia de saúde populacional com impacto na saúde pública e muito provavelmente, auto-sustentável

### ORCID

Venceslau Hespanhol  0000-0001-6577-0063

### BIBLIOGRAFIA

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873 pmid: 21714641
2. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-13. doi: 10.1056/NEJMoa1911793 pmid: 31995683
3. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020;146:1503-13.
4. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30:1162-9.
5. Kovalchik S, Tammemagi M et al. Targeting of Low-Dose CT Screening According to the Risk of Lung-Cancer Death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54
6. Henschke, C. I. et al. CT screening for lung cancer: part-solid nodules in baseline and annual repeat rounds. *Am. J. Roentgenol.* 207, 1176-84 (2016).
7. Alexandra L Potter, Allison L Rosenstein, Mathew V Kiang, et al. Association of computed tomography screening with lung cancer stage shift and survival in the United States: quasi-experimental study *BMJ* 2022;376:e069008.

## New approaches in RET and MET in NSCLC

Sónia Silva<sup>1,\*</sup> , Telma Sequeira<sup>2</sup> , Fernando Barata<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Pneumologia do IPO Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup> Departamento Oncologia Centro Hospitalar Universitário Coimbra, Coimbra, Portugal

\* [soniasilva00@gmail.com](mailto:soniasilva00@gmail.com)

The era of precision medicine has resulted in the identification of several genomic alterations that can be targeted with novel therapies. In lung adenocarcinomas, a histology that accounts for nearly 50% of all cases of lung cancer, a few genomic targets have been linked with effective targeted therapies. For patients with advanced-stage lung adenocarcinomas, molecular testing is now a standard part of diagnostic workup; for patients that have specific driver molecular events, targeted therapies have resulted in substantial improvement in efficacy without excessive toxicity.

### RET NSCLC

The rearranged during transfection activating gene (RET) was originally identified in 1985<sup>1</sup>. It encodes the transmembrane RET kinase; RET is activated when the glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands binds to the RET coreceptor, glycosyl-phosphatidylinositol–ancho-

red coreceptor (GFR- $\alpha$ )<sup>2</sup>. This leads to a signaling cascade that triggers the activation of downstream signals including MAPK and PI3K-AKT pathways and promotes cancer initiation and progression<sup>3</sup>. In normal cells, RET kinase signaling is well-controlled. In cells with activating alterations of the RET gene, aberrant signaling leads to uncontrolled cell growth that eventually results in malignant transformation<sup>4</sup>. RET is activated by two major mechanisms in cancer: RET fusions and RET point mutations. In RET fusions, owing to aberrant DNA repair processes, the RET gene is fused to another unrelated gene. Recurrent rearrangements between *RET* and various fusion partners (coiled-coil domain containing 6 [*CCDC6*], kinesin family member 5B [*KIF5B*], nuclear receptor coactivator 4 [*NCOA4*]) have been identified in 1 to 2 percent of adenocarcinomas<sup>5</sup>. In addition to RET fusions, activating RET point mutations can also lead to constitutive ligand independent RET signaling.

RET gene fusions have been reported in 1% to 2% of NSCLC and in 10% to 20% of sporadic

papillary thyroid cancer<sup>6</sup>. Other cancer types like breast cancer, colorectal cancer, and pancreatic cancer are also known to harbor activating RET fusions at a lower frequency (<1%). In addition, approximately 60% sporadic medullary thyroid cancer (MTC) and greater than 90% of hereditary MTC harbor an activating intracellular or extracellular RET mutation. The characteristics and outcomes of patients with RET fusion-positive NSCLC were presented by Gautschi et al. from the Global Multicenter RET Registry (GLORY)<sup>5</sup>, the largest and international registry of 165 patients identified by a global network of thoracic oncologists. RET rearrangements were identified by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), fluorescence in situ hybridization (FISH), or next-generation sequencing (NGS). The median age of patients was 61 years (range, 29–89), and most patients were never-smokers (63%), with lung adenocarcinomas (98%). Most patients had the advanced-stage disease (stage III-IV) (91%). The most frequent rearrangements were KIF5B-RET (72%) and CCDC6-RET (23%). NCOA4 (2%), EPHA4 (1%), and PICALM (1%) were uncommon partners. It is not known whether there are any biological differences in downstream signaling based on the RET fusion partner. Most patients were from the United States and Europe (86%) with a modest representation of Asian patients (16%). As such, it is very important to screen patients with NSCLC for RET rearrangements at the time of diagnosis, because there are no specific clinical features of this subset of NSCLC, clinical selection cannot be used to determine whether a given patient should be screened for RET. Multiple methods have been used for RET analysis: NGS, FISH, immunohistochemistry, and RT-PCR. NGS is currently the most sensitive method for RET analysis<sup>7</sup>.

When the first reports of RET fusions in NSCLC emerged in 2012 clinical trials were launched with multikinase inhibitors such as cabozantinib<sup>8</sup>, vandetanib<sup>9</sup>, Lenvatinib<sup>10</sup>, and sunitinib<sup>5</sup> that also inhibit RET. These agents have revealed modest anti-RET activity with an increased off-target toxicity profile that required often dose interruption, reduction, or treatment cessation. The increased toxicity is due to stronger inhibition of other targets such as VEGFR and EGFR inhibition and unfavourable pharmacokinetic profile for use in this setting. However, the emergence of a new generation of highly selective RET inhibitors has revealed robust clinical results with favourable toxicity profiles.

The RET inhibitor selpercatinib, has recently received approval in first line treatment from EMA. In the multicohort, open-label, phase I/II LIBRETTO-001 study, among 39 treatment-naïve patients with *RET* fusion-positive NSCLC, the overall response rate with selpercatinib was 85 percent, with 90 percent of responses lasting at least six months<sup>11</sup>. Among 105 patients previously treated with platinum chemotherapy, the overall response rate was 64%, with 63 % of responses lasting at least 12.1 months, and with a median duration of response of 18 months. Concerning the sub-group of patients with brain metastasis in the LIBRETTO-001 study, among the 105 patients with *RET* fusion-positive NSCLC, all previously treated with platinum-based chemotherapy, 80 patients had brain metastases, and 22 had measurable CNS metastases at baseline, as assessed by independent review committee<sup>12</sup>. No patients received RT to the brain within two months prior to study entry. Responses in intracranial lesions were observed in 82% of the patients with measurable disease, including 23% with complete responses; median duration of response had not been reached at a median follow-up of 9.5 months. In all 80 patients, median

intracranial PFS was 13.7 months. Among all patients with *RET* fusion-positive NSCLC, 58% had grade 3 to 4 toxicities, with the most frequent being hypertension (14%), an increased aspartate aminotransferase level (10%), hyponatremia (6%), and lymphopenia (6%). Fatal adverse events occurred in 4%, and were due to sepsis, cardiac arrest, multiple organ dysfunction syndrome, pneumonia, and respiratory failure. These events were deemed by the investigators to be unrelated to selpercatinib.

Another highly selective RET inhibitor is pralsetinib. ARROW a multicohort, open-label study of 114 patients with metastatic *RET* fusion-positive NSCLC, among 27 patients with treatment-naïve disease, the overall response rate was 70%, with 58% of responses lasting at least six months and median duration of response of 9 months<sup>13</sup>. Among 87 patients previously treated with platinum chemotherapy, the overall response rate was 61 percent, the median duration of response had not been achieved, and approximately 80 percent of responses lasted at least six months. Serious adverse reactions occurred in 45 percent of patients. Grade 3 to 4 events occurring in at least 2 percent included hypertension (14%), pneumonia (8%), diarrhea (3%), and fatigue (2%). Fatal adverse events occurred in 5% of patients and occurred due to pneumonia and sepsis. Pralsetinib also showed activity among patients with brain metastases, with intracranial response rate of 80 % (7 of 9 patients) in those with baseline measurable intracranial metastases in an early-phase clinical study<sup>14</sup>.

### MET NSCLC

Mesenchymal-epithelial transition (MET) oncogene is a multifaceted receptor tyrosine kinase that has been under intensive preclinical investiga-

tion for over 25 years. A deregulated MET pathway is commonly involved in tumorigenesis, tumor invasion, metastasis, and tumor progression. Diverse oncogenic alterations, including mutations, MET amplification, MET overexpression, chromosomal rearrangements, and fusions, cause dysregulation of the HGF/MET axis and lead to a wide range of human cancers.<sup>15</sup> Increasing evidence implicates MET also as a common mechanism of resistance to targeted therapies (epidermal growth factor receptor [EGFR] and vascular EGFR [VEGFR] inhibitors). Thus, these diverse oncogenic alterations may function as a primary oncogenic driver or a mechanism of acquired resistance to another oncogenic pathway treated with targeted therapy (described in patients with ALK, ROS1, KRAS and EGFR alterations).

In the last decade, several MET inhibitors, including monoclonal antibodies, bispecific antibodies (bsAb), antibody-drug conjugate (ADC) and small molecules, have been developed and are in various phases of clinical evaluation. Despite the failure of some clinical trials, investigators have observed certain benefits with MET inhibitors in a selected MET-altered population<sup>15</sup>.

The process of identifying patients with MET-dependent cancers is complex. From a diagnostic perspective, clinically meaningful cut-off points need to be standardized for continuous variables including the level of MET amplification or MET expression before these features can be used to guide treatment-related decision making.

Assays such as NGS should be considered for the detection of these alterations in both tumour biopsy and plasma samples and ideally in both DNA and RNA. The effective detection of MET-dependent cancers is crucial given that MET-directed targeted therapy is active in many of these cancers. Importantly, the level of activity of these therapies can be modulated by the type

of alteration identified and the degree of oncogenic addiction to MET signalling<sup>16</sup>.

On the path to finding the right biomarkers for MET inhibitors, the first breakthrough was in MET exon 14 skipping mutations.

MET exon 14 skipping mutation reported in 3–4% of NSCLC cases is believed to be an independent driver mutation in NSCLC and is usually mutually exclusive from other drivers (e.g., EGFR, anaplastic lymphoma kinase [ALK], c-ros oncogene 1 [ROS1]) and associated with a poor prognosis.

Broad molecular testing with NGS is the current gold standard for METex14 skipping detection. RNA-based testing identifies a higher rate of METex14 skipping alterations compared with DNA-based testing. Not all PCR-based assays that include MET will detect all known METex14 skipping variants. FISH and IHC are currently used to detect MET amplification and overexpression, respectively.

When it comes to clinicopathologic features most studies show that patients with METex14 NSCLC are older with equal sex distribution with a relatively high incidence in nonadenocarcinoma pathology. A higher proportion of those with MET exon 14 skipping have a history of smoking compared with those harboring other drivers, such as ALK, ROS1 or RET fusions, although never-smokers still make up a substantial proportion of patients with MET exon 14 skipping alterations.<sup>17</sup>

Small molecule MET tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (crizotinib, capmatinib, tepotinib, and savolitinib) have become the new standard of care in NSCLC, specifically with MET exon 14 skipping mutations showing objective response rate ranging from 25% to 68% and median progression-free survival at 7.6–13.8 months.<sup>16</sup>

Crizotinib is a multitargeted small-molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) specifically targeted to ALK, ROS1 and MET. The efficacy of crizotinib

against tumors with MET exon 14 skipping alterations or MET amplification has not been reported in a large population. Drilon et al. conducted the phase I PROFILE 1001 study (n=69) and reported the efficacy of crizotinib (median progression free survival (PFS) 7.3 months; objective response rate [ORR] 32%) in patients with advanced stage NSCLC harboring MET exon 14. Today MET inhibition with crizotinib remains a treatment option for NSCLCs with MET exon 14 alterations.<sup>18</sup>

The need for durable clinical activity, better control of resistance mutations and better central nervous system penetration makes highly potent and selective MET inhibitors of ME receptor such as tepotinib, capmatinib or savolitinib attractive options.

Tepotinib is a selective MET inhibitor that disrupts the MET signal transduction pathway and exhibits potential antineoplastic activity. Phase 2 VISION study, published in NEJM in 2020 evaluated the efficacy and safety profile of tepotinib in patients with advanced NSCLC with MET alterations<sup>19</sup>.

Study concluded that among patients with advanced NSCLC with a confirmed MET exon 14 skipping mutation, the use of tepotinib was associated with response rates from 46 to 50% by independent review and 56 to 62% by investigator assessment. The onset of response was mostly within 6 weeks after the initiation of therapy, with a median duration of response as long as 15.7 months. The main toxic effect of grade 3 or higher was peripheral edema<sup>19</sup>.

In a recent update Tepotinib has continued to demonstrate durable clinical activity in MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) with a manageable safety profile and few treatment discontinuations. Meaningful clinical activity was observed across age groups, including in patients ≥80 years, and also effective

regardless of whether prior therapies were received. These two aspects are very relevant in clinical practice due to the advanced age of patients with METex14 skipping NSCLC and the potential concerns regarding sequencing of tepotinib. Intracranial disease control was achieved in most evaluable patients, indicating that tepotinib may be beneficial for intracranial disease control<sup>20</sup>.

Capmatinib, a highly potent and selective inhibitor of the MET receptor, has shown *in vitro* and *in vivo* activity in cancer models with various types of MET activation. GEOMETRY investigated the activity of capmatinib in patients with advanced NSCLC with a MET exon 14 skipping mutation or MET amplification.

In the GEOMETRY mono-1 phase 2 trial of capmatinib, the response rate by independent review was 41% (95% CI, 29 to 53), with a median duration of progression-free survival of 5.4 months (95% CI, 4.2 to 7.0) among 69 patients with pre-treated disease; among 28 patients who had not received previous treatment, the response rate was 68% (95% CI, 48 to 84), with a median duration of progression-free survival of 9.7 months (95% CI, 5.5 to 13.9) and activity seen in patients with brain metastases.<sup>1</sup>

Thus, capmatinib showed substantial antitumor activity in patients with advanced NSCLC with a MET exon 14 skipping mutation, particularly in those not treated previously. The efficacy in MET-amplified advanced NSCLC was higher in tumors with a high gene copy number than in those with a low gene copy number. Low-grade peripheral edema and nausea were the main toxic effects.<sup>21</sup>

Savolitinib is a highly selective oral MET inhibitor, which has been used in various malignancies including gastric and papillary renal cell carcinoma and NSCLC. The Phase Ib TATTON study in patients with advanced EGFRmutant NSCLC with MET amplification reported an ORR of 44%

(95% CI, 22–69) in the 18 patients who received the combination of savolitinib and osimertinib. Other ongoing trials evaluating this combination include SAVANNAH (NCT03778229) and ORCHARD (NCT03944772). A phase II study evaluating the safety and efficacy of savolitinib in METex14 showed an ORR of 49.2% (95% CI, 36.1–62.3) with a disease control rate of 93.4% and a duration of response of 6.9 months (95% CI, 4.9–12.5). The median PFS was reported to be 6.8 months (95% CI, 4.2–9.6). With respect to safety, grade 3 and higher adverse events occurred in 41.4% of the patients, resulting in treatment discontinuation in 14.3%. The common adverse events noted were edema, nausea, hypoalbuminemia, deranged liver functions, hypersensitivity, and vomiting.<sup>22</sup>

Despite the advances in this field of target therapy for METex14 NSCLC co-occurring genetic alterations are frequent and their potential impact to therapeutic sensitivities has not yet been fully described.

METex14 mutations frequently co-occur with other potential driver oncogenes with differing patterns of clonal dominance observed among the drivers.

Obtaining a full understanding of co-occurring alterations with METex14 could be crucial in providing novel insights to increase understanding of treatment sensitivity and resistance in METex14 NSCLC, and thus, guide future therapeutic strategy development.

Co-occurring genetic alterations with an oncogene driver can associate with clinical response or resistance. METamp was found as the most frequent co-occurring alterations in METex14 NSCLC, at approximately 8%.<sup>[16]</sup>

This is associated with high METex14 variant allele frequency (VAF) and potential targeted therapy benefit, whereas MET kinase domain second-

dary mutations are associated with targeted therapy resistance. When METex14 co-occurs with EGFR and ERBB2 mutations, METex14 most commonly serves as a nondominant subclone and is a potential mediator of EGFR TKI resistance. Emerging novel resistance mechanisms to MET TKI, such as RET fusion were also found, which warrant future translational and therapeutic studies to overcome resistance<sup>16</sup>.

As mentioned above MET alterations are also found to be an important mechanism of acquired resistance to another oncogenic pathway treated with targeted therapy as in patients with ALK, ROS1, KRAS and EGFR alterations.

The combination of MET TKI and EGFR TKI may be a potential solution for MET-driven EGFR TKI resistance.

Trials such as INSIGHT<sup>23</sup> and TATTON<sup>24</sup> evidenced the clinical benefits of tepotinib plus gefitinib and osimertinib plus savolitinib, respectively, in patients with NSCLC. Based on these results the combination of tepotinib plus osimertinib is now being investigated in patients with EGFRm NSCLC with MET amplification in INSIGHT 2<sup>25</sup>.

Initial analysis of INSIGHT 2 has been recently published showing promising activity in these patients. ORR was 54,5% in patients with  $\geq 9$  months' follow-up and 45,8% in patients with  $\geq 3$  months' follow-up. The study data indicate that FISH MET GCN of  $\geq 5$  and/or MET/CEP7 ratio of  $\geq 2$  in TBx samples define a METamp-positive population with an original sensitizing EGFR mutation that derives clinical benefit from the combination of tepotinib plus osimertinib. The safety profile of the combination was consistent with the known safety profiles of tepotinib and osimertinib.<sup>25</sup>

Due to groundbreaking developments and continuous progress, the treatment of advanced and metastatic NSCLC has become an exciting field, including in RET and MET patients. How-

ever, in order to fully impact the clinical outcome in lung cancer, a number of questions remain to be further addressed. These include optimal patient selection, predictive biomarker development, better strategies of single agent or in combination with other targeted agents, and resistance mechanisms. With concerted efforts in translational and clinical development of the RET and MET targeting agents to continue, certainly stronger impact on lung cancer clinical outcome will be achieved as happened in other known and more familiar oncogenic alterations.

## ORCID

Sónia Silva  [0000-0002-3655-5580](https://orcid.org/0000-0002-3655-5580)

Telma Sequeira  [0000-0001-8031-7136](https://orcid.org/0000-0001-8031-7136)

Fernando Barata  [0000-0002-6306-0938](https://orcid.org/0000-0002-6306-0938)

## BIBLIOGRAFIA

1. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42:581-8.
2. Takahashi M. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12:361-73.
3. Raue F, Frank-Raue K. Thyroid cancer: risk-stratified management and individualized therapy. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5012-21.
4. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*. 2012;18:382-4.
5. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol*. 2017;35:1403-10.
6. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crino L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:27-36.



7. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13:323-8.
8. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1653-60.
9. Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): na open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:42-50.
10. Hida T, Velcheti V, Reckamp KL, et al. A phase 2 study of lenvatinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2019;138:124-30.
11. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27; 383(9):813-24. doi: 10.1056/NEJMoa2005653. PMID: 32846060; PMCID: PMC7506467.
12. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR, et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clin Cancer Res.* 2021 Aug 1;27(15):4160-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0800. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34088726; PMCID: PMC8447251.
13. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):959-69. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347. PMID: 34118197.
14. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, Doebele RC, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37S:ASCO #9008.
15. Dong, Y., Xu, J., Sun, B. et al. MET-Targeted Therapies and Clinical Outcomes: A Systematic Literature Review. *Mol Diagn Ther* 26, 203-27 (2022).
16. Le X, Hong L, Hensel C, Chen R, Kemp H, Coleman N, Ciunci CA, Liu SV, Negrao MV, Yen J, Xia X, Scheuenpflug J, Stroh C, Juraeva D, Tsao A, Hong D, Raymond V, Paik P, Zhang J, Heymach JV. Landscape and Clonal Dominance of Co-occurring Genomic Alterations in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping. *JCO Precis Oncol.* 2021
17. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, Yang ZY, Mao C, Tang JL. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Nov 29;7(48): 78985-93. doi: 10.18632/oncotarget.12587. PMID: 27738317; PMCID: PMC5346692.
18. Drilon, A., Clark, J.W., Weiss, J. et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 26, 47-51 (2020).
19. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, Mazieres J, Viteri S, Senellart H, Van Meerbeeck J, Raskin J, Reinmuth N, Conte P, Kowalski D, Cho BC, Patel JD, Horn L, Griesinger F, Han JY, Kim YC, Chang GC, Tsai CL, Yang JC, Chen YM, Smit EF, van der Wekken AJ, Kato T, Juraeva D, Stroh C, Bruns R, Straub J, John A, Scheele J, Heymach JV, Le X. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3; 383(10):931-43. doi: 10.1056/NEJMoa2004407.
20. Le X, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, Cortot AB, Viteri S, Mazieres J, Smit EF, Thomas M, Iams WT, Cho BC, Kim HR, Yang JC, Chen YM, Patel JD, Bestvina CM, Park K, Griesinger F, Johnson M, Gottfried M, Britschgi C, Heymach J, Sikoglu E, Berghoff K, Schumacher KM, Bruns R, Otto G, Paik PK. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clin Cancer Res.* 2022 Mar 15;28(6):1117-26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2733. PMID: 34789481.
21. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, San-

- karan B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-57. doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 32877583.
22. Nathany, Shrinidhi; Batra, Ullas1,. MET: A narrative review of exon 14 skipping mutation in non-small-cell lung carcinoma. *Cancer Research, Statistics, and Treatment: Apr-Jun 2022 – Volume 5 – Issue 2 – p 284-92.*
23. Wu YL, Cheng Y, Zhou J, Lu S, Zhang Y, Zhao J, Kim DW, Soo RA, Kim SW, Pan H, Chen YM, Chian CF, Liu X, Tan DSW, Bruns R, Straub J, John A, Scheele J, Park K, Yang JC; INSIGHT Investigators. Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Nov; 8(11):1132-1143. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30154-5. Epub 2020 May 29. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):e59. PMID: 32479794.
24. Oxnard GR, Yang JC, Yu H, Kim SW, Saka H, Horn L, Goto K, Ohe Y, Mann H, Thress KS, Frigault MM, Vishwanathan K, Giorghiu D, Ramalingam SS, Ahn MJ. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Ann Oncol.* 2020 Apr;31(4):507-16. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.013. Epub 2020 Jan 24. PMID: 32139298.
25. F Smit E, Doods C, Raskin J, Nadal E, Tho LM, Le X, Mazieres J, S Hin H, Morise M, W Zhu V, Tan D, H Holmberg K, Eilers-Lenz B, Adrian S, Brutlach S, Schumacher KM, Karachaliou N, Wu YL. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance. *Future Oncol.* 2022 Mar;18(9):1039-54. doi: 10.2217/fon-2021-1406. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34918545.

## Como avaliar a operabilidade de um doente

Rita Barata<sup>1,\*</sup> 

<sup>1</sup> Cirurgia Torácica – Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal

\* [rtbarata@gmail.com](mailto:rtbarata@gmail.com)

Em 2020 a World Cancer Research estimou 18.1 milhões de casos de cancro no mundo, sendo o carcinoma do pulmão responsável por 12.2% dos novos casos diagnosticados. O *National Cancer Institute* estimou para o presente ano, 236 740 novos casos de cancro do pulmão nos EUA, correspondendo a 12.3% de todos os novos casos de diagnóstico de cancro, e sendo responsável por 21.4% das mortes por neoplasia neste país.

Muito se tem evoluído nos últimos anos no que diz respeito ao tratamento do cancro do pulmão, tentando combater estas estatísticas e, sobretudo, procurando dar aos doentes a possibilidade de prolongar a sua sobrevivência com qualidade de vida.

A cirurgia é considerada o *standard of care* em estádios precoces (I e II) do carcinoma de não-pequenas células do pulmão (CNPCP), incorpora o tratamento multimodal em alguns estádios localmente avançados e, em casos altamente selecionados, pode ter um papel no tratamento de doentes em estágio IV ou ainda, raramente, no carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP).<sup>1,2</sup>

A grande maioria dos casos de carcinoma do pulmão são diagnosticados em estádios avançados, deixando a uma pequena percentagem de doentes a possibilidade de terapêutica cirúrgica.

Quando formalmente um doente é considerado em reunião multidisciplinar para tratamento cirúrgico, importa perceber se de facto o doente é operável.

Ressecabilidade e operabilidade são conceitos distintos. Doença ressecável não é equivalente a dizer que o doente é operável. A ressecabilidade prende-se fundamentalmente com questões anatómicas, ou seja, se não existe nenhuma barreira técnica à excisão do tumor. Está relacionada com o tipo de cirurgia a executar, se é uma ressecção extensa ou limitada (p.e. lobectomia standard ou uma lobectomia com *sleeve* brônquico), se é expectável conseguir uma ressecção completa (R0), se a cirurgia é eletiva ou emergente e com a experiência e capacidade técnica do cirurgião e do anestesista.<sup>3</sup>

A operabilidade baseia-se fundamentalmente na avaliação de risco do doente.<sup>3</sup> É crucial quando se decide operar um doente, que o benefício da

cirurgia supere o risco que lhe é inerente. O processo de decisão de operar um doente é frequentemente mais complexo que o procedimento cirúrgico.

Existem orientações para a estratificação de risco pré-operatório de doentes considerados para cirurgia torácica.

A avaliação do doente deve implicar primeiramente uma história cuidada e objetiva, com atenção particular às suas co-morbilidades, sendo que estas, ou a simples falta do seu controlo, podem implicar um maior risco cirúrgico para o doente. Estas devem ser então caracterizadas e estudadas adequadamente por forma a adequar o tratamento e controlar a patologia o melhor possível.

A idade, só por si, não é fator limitante. É certo que doentes mais idosos, sobretudo com idades superiores a 85 anos, são tendencialmente mais frágeis, mas os estudos realizados neste grupo de doentes com carcinoma de pulmão e submetidos a cirurgia, apresentam resultados morbilidade e mortalidade encorajadores, e nesta perspetiva a terapêutica cirúrgica nestas idades tem aumentado.<sup>4</sup>

O cálculo de risco cardíaco deverá ser efetuado de acordo com o *Recalibrated thoracic revised cardiac risk index (RCRI)*. Este *score* de risco foi desenvolvido por Lee em 1999 e mais recentemente ajustado por Brunelli e seus colaboradores, adaptando o mesmo à cirurgia torácica - (*Th*) *RCRI*. Tem em conta fatores como a doença cardíaca isquémica (1.5 pontos se existir história de enfarte agudo do miocárdio, prova de esforço positiva, dor precordial ou ondas Q no ECG), doença cerebrovascular (1.5 pontos se história de acidente isquémico transitório ou acidente vascular cerebral), os valores de creatinina sérica (1.0 pontos se creatinina >2mg/dL) e o tipo de cirurgia a ser efetuada (1.5 pontos se pneumec-

tomia). As *guidelines* atuais da *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)* estabelecem que um *score* de (*Th*)*RCRI*  $\geq$  a 1.5 é indicação para o doente ser avaliado em consulta de cardiologia e realizar exames adicionais para esclarecimento da sua condição clínica de acordo com as *guidelines* da *American Heart Association (AHA)* / *American College of Cardiology (ACC)*. Doença cardíaca com indicação cirúrgica deverá protelar a cirurgia torácica em 6 ou mais semanas após o tratamento da doença cardíaca.<sup>5</sup>

A avaliação da função pulmonar é obviamente indispensável num doente que se considera para cirurgia de ressecção pulmonar.

A espirometria e a capacidade de difusão de monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ) são os dados basais que orientam o cirurgião torácico. Verifica-se que uma proporção substancial de doentes com valores de volume expiratório máximo no 1º segundo (VEMS1) normais, têm redução de  $D_{LCO}$ , e que estes apresentam um risco acrescido de complicações e mortalidade. Ferguson e seus colaboradores demonstraram que uma  $D_{LCO}$  inferior a 60% está associada a um risco de complicações de 50% e de mortalidade de 20%. Desta forma, é sempre necessária a informação sobre ambos os parâmetros.<sup>5</sup> Para valores de FEV<sub>1</sub> e de  $D_{LCO}$  > 80% pode ser realizada qualquer tipo de ressecção pulmonar, inclusive pneumectomia. Quando os valores são ambos inferiores a 80% o doente deverá realizar prova de esforço cardiopulmonar.

A prova de esforço cardiopulmonar fornece uma detalhada e alargada avaliação fisiológica da capacidade pulmonar do doente e é considerado o melhor preditor de morbilidade pós-operatória. Valores de consumo máximo de oxigénio - VO<sub>2</sub>máx < 12 mL/Kg/min estão associados a 13% de mortalidade pós-operatória. Doentes que tenham valores de VO<sub>2</sub>máx  $\geq$  a 20mg/Kg/min, são considerados de baixo risco e podem ser subme-

tidos a cirurgia, incluindo pneumectomia. Em oposição, doentes com valores de  $VO_2$  máx inferiores a 10mg/Kg/min, são considerados de elevado risco de mortalidade pós-operatória e por consequência, a cirurgia de ressecção pulmonar não é recomendada.<sup>5</sup>

Para doentes cujo valores de  $VO_2$  máx se encontrem no intervalo entre 10 – 20 mg/Kg/min ( $VEMS1$  e  $D_{LCO}$  35% – 75%) deverá ser calculado o valor pós-operatório estimado de  $VEMS1$  (ppo- $VEMS1$ ) e de  $D_{LCO}$  (ppo- $D_{LCO}$ ), que se baseiam no número de segmentos pulmonares a ser ressecados. Se ambos, ppo- $VEMS1$  e de ppo- $D_{LCO}$ , forem superiores a 30% é possível realizar qualquer tipo ressecção pulmonar; se pelo menos um dos valores for < 30% implica o cálculo de ppo- $VO_2$  máx. Se ppo- $VO_2$  máx < 35% (< 10mL/Kg/min) a cirurgia não é recomendada.<sup>6</sup>

Nem sempre a prova de esforço cardiopulmonar está facilmente disponível. Recomendações recentes suportam o uso da prova de marcha incremental na seleção de doentes. Os doentes que consigam percorrer mais de 400 m apresentam um risco reduzido de complicações peri-operatórias. A subida de escadas é outro método de avaliação facilmente realizável numa consulta. *Brunelli* e colaboradores demonstraram que 86% dos doentes capazes de subir mais de 22 m apresentam valores de  $VO_2$  máx > 15mL/Kg/min, ou seja, acima do valor tranquilizador para realização de pelo menos uma lobectomia.<sup>5</sup>

É baseado nestas avaliações objetivas que foram então criados algoritmos de estratificação de risco que orientam o cirurgião torácico na seleção de doentes para cirurgia. Esta estratificação de risco não permite apenas incluir ou excluir doentes para cirurgia, é igualmente útil para identificar aqueles doentes que numa situação de risco elevado podem beneficiar de medidas de otimização que lhe permitam recondi-

cionar o seu estado clínico e assim puderem ser submetidos a cirurgia.

O processo de avaliação funcional pré-operatória do doente é sem sombra de dúvida um passo fundamental para a decisão terapêutica, pois um doente aparentemente “saudável” pode apresentar uma disfunção cardiorrespiratória imperceptível, mas significativa e que o coloca em risco de complicações peri-operatórias major.

Quando se considera um doente para cirurgia há outros aspetos que devem ser tidos em conta e que têm influência não só na decisão como nos resultados. Nas últimas duas décadas 2 grandes avanços tiveram impacto nos resultados cirúrgicos de forma significativa: a cirurgia minimamente invasiva e os programas de reabilitação multimodal conhecidos por *Fast Track* ou *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*, possibilitando a redução da mortalidade associada ao procedimento para < 5%.<sup>7</sup>

A possibilidade de realizar cirurgia de ressecção pulmonar por técnicas minimamente invasivas – *videoassisted thoracic surgery (VATS)* e *robotic assisted thoracic surgery (RATS)* trouxe vantagens indiscutíveis para os doentes.

O estudo de fase III levado a cabo por *Eric Lim*, que compara os resultados de lobectomias realizadas por toracotomia com lobectomias realizadas por *VATS*, em doentes com estádios precoces de CNPCP (cT1-3 N0-1 M0) - *VIOLET*, revelou recentemente os seus resultados ao fim de 1 ano de *follow-up*. Foram recrutados 503 doentes, e *randomizados* 247 dos mesmos para o grupo da lobectomia *VATS* e 256 para o grupo da lobectomia por toracotomia. O estudo realça as vantagens da *VATS* em relação à cirurgia aberta, nomeadamente: menor dor pós-operatória (de forma global, a nível torácico e especificamente ao nível da ferida operatória) e consequentemente com menor consumo de analgésicos,

menos complicações ( $p < 0.001$ ), menor tempo de internamento (4 dias versus 5), menos 19% de efeitos adversos graves após alta, e menos re-internamentos (29% versus 35.9%). Além destas importantes vantagens da VATS em comparação com a toracotomia, não houve compromisso dos resultados oncológicos precoces, isto é, quer o tempo sem progressão de doença quer a sobrevivência global não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $P = 0.27$  e  $p = 0.282$  respetivamente).<sup>8</sup>

Considerando as vantagens, é indiscutível que sempre que indicado e possível a cirurgia do carcinoma do pulmão deve ser realizada por técnica minimamente invasiva, em centros com experiência. Existem obviamente indicações para a realização da VATS, no entanto, muito se tem progredido neste campo com a experiência acumulada dos cirurgiões que a executam. Desta forma, as contra-indicações ou dificuldade técnicas de outros tempos foram ultrapassadas, e hoje em dia cada vez mais se realizam cirurgias complexas recorrendo a esta técnica cirúrgica minimamente invasiva.

O programa ERAS é definido como um conjunto de cuidados/atuações de natureza diversa, aplicadas ao longo de todo o percurso peri-operatório do doente (pré-operatório, admissão, peri-operatório e pós-operatório), e cujo objetivo é conseguir uma rápida recuperação, livre de complicações após cirurgias major. A *Enhanced Recovery After Surgery Society* em cooperação com *European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)* estabeleceram um conjunto de recomendações, baseadas na melhor evidência disponível, para a cirurgia torácica, nomeadamente a cirurgia de ressecção pulmonar. A melhoria dos resultados em doentes com carcinoma do pulmão submetidos a cirurgia resulta da cooperação de diferentes áreas de intervenção: cirurgia, anestesia, nutri-

ção, reabilitação respiratória, cardiologia e medicina interna.

Várias medidas podem melhorar a condição pré-operatória do doente, nomeadamente a correção de uma anemia, a cessação tabágica, a perda de excesso de peso, e o ajuste da terapêutica para as suas outras co-morbilidades. No intra-operatório são exemplo de medidas, a profilaxia antibiótica, a ventilação pulmonar mecânica protetora, um aporte de fluídos balanceado e a manutenção da normotermia. Para a recuperação pós-operatória é indispensável um bom controlo algico, muitas vezes recorrendo a técnicas anestésicas loco-regionais, mobilização precoce do doente e a reabilitação respiratória.<sup>7</sup>

A uniformização de atuações e procedimentos contribui não só para a melhoria dos cuidados ao doente com carcinoma do pulmão que é submetido a cirurgia, bem como permite a continua revisão e melhoria dos mesmos.

Os avanços na tecnologia, a melhoria das terapêuticas e técnica de controlo de dor e os programas de recuperação rápida podem de futuro contribuir para oferecer a cirurgia como tratamento a um maior número de doentes. Deste modo, no futuro, as recomendações internacionais deveriam refletir estas modificações e melhorias, e as equipas multidisciplinares deveriam ter em consideração estas mesmas melhorias no processo de decisão terapêutica do doente com carcinoma de pulmão.

Considerando as limitações possíveis inerentes ao doente com carcinoma do pulmão, e mais especificamente uma função pulmonar débil, haverá ainda assim viabilidade de realizar cirurgia, sem que isso signifique um elevado risco para o doente e sem que sejam prejudicados os resultados oncológicos?

O estudo JCOG802/WJOG4607L, é um estudo *randomizado* de fase III que comparou lobectomia

versus segmentectomia realizadas em doentes com CNPC em estágio I. Os critérios para inclusão no estudo foram: lesões localizadas no terço externo do pulmão até 2 cm de maior dimensão, com relação  $C/T > 0.5$ , sem metástases em gânglios linfáticos, em doentes com PS 0-1, sem toracotomia prévia, sem tratamento prévio, com ppoVEM1  $> 800\text{mL}$ . Para um total de 1100 doentes recrutados e distribuídos pelos dois grupos, com características clínico-patológicas semelhantes, o estudo revelou 3% de superioridade da segmentectomia no que diz respeito à sobrevivência global aos 5 anos (94.3% no grupo da segmentectomia versus 91.1% no grupo da lobectomia;  $p < 0.0001$  para não-inferioridade;  $p = 0.0082$  para superioridade). A sobrevida livre de recidiva aos 5 anos foi de 88.0% para a segmentectomia e de 87.9% para a lobectomia ( $p = 0.9889$ ), com recidiva local substancialmente superior no grupo da segmentectomia (10.5% versus 5.4% no grupo da lobectomia;  $p = 0.0018$ ). Após 1 ano de *follow-up* verificou-se uma diferença de 3.5% entre grupos na redução mediana do VEMS1, favorecendo a segmentectomia na preservação da função pulmonar ( $p < 0.001$ ), muito embora os resultados tenham ficado aquém dos 10% esperados. Face aos resultados obtidos o grupo recomenda que a segmentectomia deverá ser o procedimento de eleição em doentes que cumpram os critérios.<sup>9</sup> Fica por compreender que tipo de segmentectomias permitem maior preservação da função pulmonar, e que isso possa igualmente ajudar na decisão terapêutica. De qualquer modo, a possibilidade de realizar segmentectomia em doentes com CNPC em estágio I, veio realçar que a cirurgia pode e deve ser uma opção terapêutica com risco aceitável mesmo em doentes com função pulmonar limitativa para lobectomia.

Resta falar no processo de decisão partilhado com o doente. É certo que existem recomenda-

ções relativamente ao tratamento seja qual for o estadio inicial da doença ou em todo o processo de evolução da mesma, mas e a vontade do doente? O doente pode ter um carcinoma do pulmão ressecável, ser operável e simplesmente optar por outra terapêutica que mais se adequa às suas expectativas.

Verifica-se frequentemente que existe uma falta de concordância entre a perceção do doente e a do médico. O que estará a falhar? É deveras importante informar adequadamente e de forma perceptível sobre a abordagem cirúrgica, o procedimento a ser efetuado, os riscos e possíveis complicações. Não basta um papel assinado, é necessária uma compreensão clara daquilo que consente. O conhecimento por parte do doente de todo o processo melhora a sua adesão e satisfação. Mais do que a sobrevivência ou o risco de recidiva da doença, a qualidade de vida é a preocupação maior dos doentes.<sup>5</sup> Se após compreender aquilo que lhe é oferecido como tratamento da sua doença, ainda assim o doente considerar que o impacto na sua qualidade de vida será maior do que o que está disposto a tolerar, outras alternativas terapêuticas devem ser discutidas.

### ORCID

Rita Barata  0000-0001-7981-1364

### BIBLIOGRAFIA

1. Hoy H, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Crit Care Nurs Clin N Am.* 2019; 31(3):303-313. Doi: 10.1016/j.cnc.2019.05.002.
2. Ganti A et al. Small Cell Lung Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 12: 1441-1464. Doi: 10.6004/jnccn.2021.0058.

3. Shamji FM, Beauchamp Gilles. Assessment of Operability in Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 2021; 31: 379-391. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2021.07.008.
4. Ichinokawa H, Takamochi K, Fukui M, Hattori A, Matsunaga T, Suzuki K. Surgical results and prognosis of lung cancer in elderly Japanese patients aged over 85 years: comparison with patients aged 80 – 84 years. *Gen Thorac and Cardiovascular Surg.* 2021; 69: 67-75. Doi: 10.1007/s11748-020-01426-y.
5. Brunelli A, Gooseman M, Pompili C. Evaluation of risk for thoracic surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 29 (2020) 497-508. Doi:10.1016/j.soc.2020.06.001.
6. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO – Clinical Practice Guidelines.* 2017; 28, suppl 4: iv1-iv21. Doi: 10.1093/annonc/mdx222.
7. Batchelor T, Rasburn NJ, Adelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, Ljungqvist O, Peterson RH, Popescu WM, Slinger PD, Naidu B. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society and the European Society of Thoracic Surgery (ESTS); *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2019; 55: 91-115. Doi: 10.1093/ejcts/ezy301.
8. Lim E, Batchelor T, Dunning J. Video-assisted thoracoscopic versus open lobectomy in patients with early-stage lung cancer: 1-year results from a randomised controlled trial (VIOLET). *J Clin Oncol.* 2021; 39, suppl.8504. Doi: 10.1200/JCO.2021.39.15.
9. Saji H, Okada M, Asamura H. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022; 399(10335):1607-1617. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)02333-3.



## O futuro na doença oligometastática

Fernanda Estevinho<sup>1,\*</sup> , Paulo Costa<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Oncologia da Unidade Local Saúde Matosinhos, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup> Clínica de Radioterapia do Porto, Porto, Portugal

\* [fernandaestevinho@gmail.com](mailto:fernandaestevinho@gmail.com)

Desde a introdução de um novo conceito de doença oncológica oligometastática por Hellman e Weichselbaum em 1995<sup>1</sup>, múltiplos autores têm tentado uniformizar a definição desta entidade clínica. O conceito inicial considerava a existência de um estado intermédio da doença entre uma fase localizada e a sua apresentação disseminada. Este estado – oligometastático, com um número limitado de lesões poderia ser abordado de forma individualizada, controlando focalmente todas as apresentações. De igual importância para a construção deste conceito é o *timing* de aparecimento das lesões. O seu surgimento à data do diagnóstico (doença síncrona) em oposição ao seu surgimento após o tratamento do primário (doença metácrona) parece implicar um melhor prognóstico para esta última<sup>2</sup>. A sua definição no que respeita ao número de lesões ainda hoje não é consensual. A maioria dos estudos publicados engloba doentes com 5 ou menos lesões metastáticas. Mais recentemente, Dingemans *et al*<sup>3</sup> no consenso publicado em 2019 definiu o estado de doença síncrona oligometastática como a presença de até 5 lesões em não mais de 3 órgãos en-

volvidos, não considerando a doença ganglionar mediastínica como doença metastática.

Estima-se que a prevalência de doença oligometastática em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) estadio IV seja aproximadamente 25-50%<sup>4</sup>.

Embora tenhamos vindo a assistir a progressos significativos na abordagem terapêutica do cancro do pulmão com doença avançada, o prognóstico destes doentes continua a revelar-se desanimador com sobrevidas medianas a rondarem os 12 meses<sup>5</sup>. A identificação de alterações genéticas que condicionem a existência de alvos terapêuticos susceptíveis de tratamento dirigido tem vindo a mudar de forma substancial neste contexto, o prognóstico destes doentes, podendo as sobrevidas medianas atingir valores até cerca de 46 meses<sup>6</sup>. A par com a evolução das terapêuticas sistémicas, nomeadamente terapêuticas alvo ou imunoterapia, observou-se um aumento de frequência de oligoprogressão e presença de doença oligometastática metácrona<sup>4</sup>.

Por sua vez, de acordo com a evidência atual, a progressão após uma primeira linha de tera-

pêutica sistêmica ocorre frequentemente em locais de doença presentes ao diagnóstico<sup>7</sup>.

Torna-se premente a personalização da abordagem a cada doente, integrando um estadiamento rigoroso com confirmação da natureza metastática das lesões e exclusão de segundos tumores primários e uma avaliação multidisciplinar, podendo ser auxiliada pelo recurso a nomogramas e modelos preditivos<sup>4</sup>.

Na presença de doença localmente avançada e em contexto de CPNPC vários estudos revisaram o valor e a importância das terapêuticas focais, nomeadamente a Cirurgia e a Radioterapia em doentes com um número limitado de lesões metastáticas ou recorrentes<sup>8</sup>.

A meta-análise de Ashworth *et al*.<sup>9</sup>, publicada em 2014, inclui 757 doentes com CPNPC oligometastático submetidos a tratamento ablativo de todos os locais de doença. Apresenta como principais fatores preditivos para a sobrevivência a longo prazo o *timing* da doença metastizada (síncrona *versus* metácrona), o envolvimento ganglionar intratorácico e o diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma<sup>9</sup>. Nesta meta-análise a sobrevivência mediana foi de 26 meses e no grupo definido como sendo de baixo risco a sobrevivência global aos 5 anos foi de 50%<sup>9</sup>.

Li *et al*, em 2018, numa meta-análise que incluiu 24 estudos e 1935 doentes com CPNPC oligometastático confirmou que a realização de terapêutica focal no tumor primário pulmonar, ausência de envolvimento ganglionar, diagnóstico de adenocarcinoma, género feminino e o discriminador de estadiamento (y)pT quando aplicável, se associam a prognóstico favorável<sup>10</sup>.

Entre as limitações destes estudos é de realçar a heterogeneidade da população e dos tratamentos realizados, na sua maioria na era pré-imunoterapia<sup>4</sup>. De igual forma, alguns estudos incluíram doentes com metástases pulmonares,

não sendo possível, pelo seu desenho retrospectivo confirmar a natureza metastática ou a existência de um segundo tumor primário<sup>4</sup>.

Mais recentemente, Gomez *et al* reportou também num estudo randomizado multicêntrico um aumento da sobrevida livre de progressão em doentes oligometastáticos com CPNPC após primeira linha de tratamento sistémico tratados com terapêutica focal (Cirurgia e Radioterapia)<sup>4</sup>. Neste ensaio clínico de fase II foram incluídos 49 doentes com CPNPC estadio IV e até 3 metástases e ausência de progressão em 3 meses após o início de terapêutica sistémica. A randomização (1:1) distribuiu os doentes em 2 ramos: manutenção da terapêutica sistémica / vigilância *versus* terapêutica focal nos locais de doença ativa<sup>4</sup>. O tratamento foi bem tolerado, sem toxicidade G3 ou superior<sup>4</sup>. A sobrevivência livre de progressão no ramo da terapêutica focal foi 14,2 meses (IC95% [7,4; 23,1]) *versus* 4,4 meses (IC 95%: 2,2; 8,3]) no ramo da terapêutica sistémica / vigilância; p=0,022<sup>4</sup>. A sobrevivência global mediana foi 41,2 meses (IC95% [18,9; NA]) *versus* 17 meses (IC95% [10,1;39,8]); p=0,017<sup>4</sup>. De referir que 3% dos doentes no grupo da terapêutica focal apresentavam mutação do gene EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*)<sup>4</sup>.

Esta população de doentes foi avaliada no ensaio clínico SINDAS<sup>11</sup>, de fase III, randomizado, multicêntrico aberto que incluiu apenas doentes com adenocarcinoma, mutação no gene EGFR preditiva de resposta a inibidor da tirosinacina do EGFR e doença oligometastática (1-5 lesões), bom estado geral com *performance status* Zubrod 0-2, e sem metastização cerebral<sup>11</sup>. Os 133 doentes incluídos foram distribuídos pelos 2 ramos de tratamento: a) terapêutica com inibidor da tirosinacina do EGFR de primeira geração (gefitinib, erlotinib ou icotinib) (n=65); b) radioterapia estereotáxica inicial em todos os focos de doença

e tratamento com inibidor da tirosinacina-se do EGFR (n=68)<sup>11</sup>. Observou-se que a combinação de terapêutica focal com inibidor da tirosinacina-se do EGFR gerou um aumento significativo da sobrevivência livre de progressão e da sobrevivência global<sup>11</sup>. A sobrevivência livre de progressão foi no braço da combinação 20,2 meses *versus* 12,5 meses (HR 0,6188; IC95% [0,3949-0,9697]; p<0,001)<sup>11</sup>. A sobrevivência global foi no ramo da associação a terapêutica focal 25,5 meses *versus* 17,4 meses (HR 0,6824; IC95% [0,4654-1,001]; p<0,001)<sup>11</sup>. No que se refere ao perfil de tolerância: não ocorreu incremento de eventos adversos, observou-se pneumonite G3/4 em 7,3% dos doentes que realizaram terapêutica focal e 2,9% na monoterapia (p>0,05), esofagite G3/4 ocorreu respetivamente em 4,4% e 3% (p>0,05) e não se registaram eventos G5<sup>11</sup>. Como limitações deste estudo é de referir que foi realizado tratamento com um inibidor da tirosinacina-se do EGFR de primeira geração em primeira linha e aquando da progressão era recomendada terapêutica com quimioterapia, bem como não foi realizada radioterapia estereotáxica com intuito ablativo na maioria dos doentes.

Um ensaio clínico de fase II, unicêntrico, apresentado por Iyengar, *et al*<sup>12</sup>, avaliou o impacto da radioterapia estereotáxica em doentes com CPNPC e doença oligometastática, como consolidação após a realização de 4 a 6 ciclos de quimioterapia em primeira linha baseada em duplo de platino e sem progressão de doença. Foram excluídos doentes com mutação do gene EGFR ou rearranjo no gene ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) sob terapêutica alvo em primeira linha<sup>12</sup>. Vinte e nove doentes foram randomizados para: manter quimioterapia de manutenção *versus* realizar tratamento de radioterapia seguido de quimioterapia em manutenção<sup>12</sup>. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da so-

breviência livre de progressão (HR 0,304; IC95% [0,113;0,815]; p=0,01)<sup>12</sup>. Após progressão, 13% dos doentes no braço de manutenção com quimioterapia, realizaram radioterapia estereotáxica com intuito ablativo o que poderá ter limitado a avaliação do benefício na sobrevivência global<sup>12</sup>. Outras limitações do estudo incluíram o tamanho da amostra, a natureza unicêntrica, a heterogeneidade dos protocolos de quimioterapia realizados, bem como a não inclusão de doentes sob novas terapêuticas como inibidores do *checkpoint* imunológico<sup>12</sup>.

Destaca-se o ensaio clínico SABR-COMET<sup>13</sup> que teve como objetivo determinar o impacto da radioterapia estereotáxica com intuito ablativo (SABR) na sobrevivência global de doentes com tumor primário controlado e 1 a 5 oligometástases. Trata-se de um ensaio clínico de fase II, aberto, multicêntrico, um estudo *basket*, que incluiu doentes com diferentes tumores primários, controlados e 1 a 5 lesões metastáticas abordáveis com SABR<sup>13</sup>. Os doentes foram randomizados para SABR ou radioterapia paliativa (grupo controlo)<sup>13</sup>. Em ambos os grupos foi realizada terapêutica sistémica conforme o estado da arte<sup>13</sup>. Foram incluídos 99 doentes, 18 dos quais com o diagnóstico de cancro do pulmão<sup>13</sup>. Observou-se aumento da sobrevivência global no grupo de doentes que realizaram SABR: 50 meses *versus* 28 meses (HR, 0,47; IC 95% [0,27; 0,81])<sup>13</sup>. A taxa de sobrevivência aos 5 anos foi respetivamente 42,3% (IC 95% [28%; 56%]) no ramo de tratamento com SABR e 17,7% (IC 95% [6%;34%])<sup>13</sup>. A sobrevivência livre de progressão foi superior, 11,6 meses, no grupo de doentes que realizaram SABR *versus* 5,4 meses no grupo controlo (HR, 0,48; IC 95% [0,31; 0,76])<sup>13</sup>. Verificou-se ausência de progressão das lesões iniciais em 46% no grupo controlo e 63% no grupo de tratamento com SABR, correspondendo a um aumento ab-

soluto de 17% de controlo das lesões iniciais (IC 95% [1%; 33%])<sup>13</sup>. Não se verificou deterioração da qualidade de vida<sup>13</sup>. O tratamento com SABR foi bem tolerado na maioria dos doentes, observando-se toxicidade de grau igual ou superior a 2 em 29% dos casos<sup>13</sup>. Contudo, ocorreram 3 mortes no grupo que realizou SABR o que corresponde a 4,5% do total dos doentes que efetuaram esta terapêutica<sup>13</sup>.

A ESMO (*European Society for Medical Oncology*) recomenda a inclusão de doentes com CPNPC e doença oligometastática, síncrona ou metácrona, e doentes com CPNPC e oligoprogressão, em ensaios clínicos<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

Muitas perguntas continuam ainda sem resposta nomeadamente quanto ao *timing* e a melhor sequência das terapêuticas focais, bem como à importância desta abordagem em conjugação com terapêuticas dirigidas e a imunoterapia. Tais respostas são fundamentais para se poderem obter incrementos de controle local e sobrevida com manutenção de baixos índices de toxicidade. Os estudos lançados e actualmente em curso poderão num futuro próximo introduzir mais conhecimento e respostas quanto às opções mais adequadas neste contexto clínico.

Esta é sem dúvida uma das áreas onde a inovação terapêutica e sofisticação tecnológica continuarão a abrir novos caminhos e introduzir soluções adicionais, tornando de importância fulcral a integração destes conhecimentos numa forma multidisciplinar de abordagem de tratamento. A individualização das escolhas dentro de um vasto leque de opções terapêuticas é sem dúvida o maior desafio que a doença oligometastática nos poderá trazer nos próximos tempos.

## ORCID

Fernanda Estevinho  0000-0002-2694-3993

Paulo Costa  0000-0002-9140-6035

## BIBLIOGRAFIA

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
- Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6(11):8491-524.
- Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol*. 2019;14(12):2109-19.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Jr., Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1558-65.
- Suh YG, Cho J. Local ablative radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2019;37(3):149-55.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
- Agolli L, Arcangeli S. Consolidative ablative radiotherapy improves outcomes in oligometastatic non-small cell lung cancer: a further step toward new evidence. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(2):621-4.
- Yano T, Okamoto T, Haro A, Fukuyama S, Yoshida T, Kohno M, et al. Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;82(3):431-5.
- Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data meta-analysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(5):346-55.

10. Li S, Zhu R, Li D, Li N, Zhu X. Prognostic factors of oligometastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3701-13.
11. Wang XS, Bai YF, Verma V, Yu RL, Tian W, Ao R, et al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC. *J Natl Cancer Inst.* 2022.
12. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501.
13. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(25):2830-8.
14. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.

Publicação online:

<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.



GRUPO de ESTUDOS  
do CANCRO  
PULMÃO<sup>do</sup>

# Atividades do GECP

## Destques

---

**1.º CONGRESSO PORTUGUÊS  
DO CANCRO DO PULMÃO**  
Centro de Conferências Troia  
Design Hotel – Troia  
20 a 22 de Outubro de 2022

## Comunicações orais

**Dia 21/10 às 8h30**

Moderadores: Teresa Cardoso, Joana Cardia, Rita Pancas

### CO01 – Exercício físico pré-operatório domiciliário em doentes com cancro do pulmão: Um estudo de viabilidade

Pedro Machado<sup>1,2,3</sup>; Sara Pimenta<sup>1</sup>; Ana Luís Garcia<sup>4</sup>; Tiago Nogueira<sup>4</sup>; Sónia Silva<sup>5</sup>; Bárbara Oliveiros<sup>6,7,8</sup>; Raul A. Martins<sup>2</sup>; Joana Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Inovação em Tecnologias e Cuidados de Saúde (ciTechCare), Escola Superior de Saúde, Politécnico de Leiria, Leiria, Portugal; <sup>2</sup> Universidade de Coimbra, Centro de Investigação em Desporto e Atividade Física (CIDAF, UID/PTD/04213/2019), Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física, Coimbra, Portugal; <sup>3</sup>

Physioclem, Clínicas de Fisioterapia, Alcobaca, Portugal;

<sup>4</sup> Unidade Funcional de Cirurgia Torácica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Coimbra, Portugal;

<sup>5</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal; <sup>6</sup> Universidade de Coimbra, Laboratório de Bioestatística e Informática Médica (LBIM), Faculdade de Medicina, Coimbra, Portugal; <sup>7</sup> Universidade de Coimbra, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica (iCBR), Faculdade de Medicina, Coimbra, Portugal; <sup>8</sup> Universidade de Coimbra, Instituto de Imagem Biomédica e Investigação Translacional, Coimbra (CIBIT), Coimbra, Portugal

**Palavras-chave:** Cancro do Pulmão, Pré-habilitação, Exercício Físico, Cirurgia

**Objectivos:** Os programas de exercício físico pré-operatório são recomendados para otimizar a recuperação após a cirurgia em doentes com cancro do pulmão. No entanto, a falta de acessibilidade aos programas intra-hospitalares limita a participação regular dos doentes. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a viabilidade de um programa de exercício físico pré-operatório domiciliário em doentes com cancro do pulmão elegíveis para cirurgia. O objetivo secundário foi avaliar a segurança e os efeitos preliminares da intervenção.

**Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo de viabilidade prospetivo, incluindo doentes elegíveis para tratamento cirúrgico por suspeita ou diagnóstico confirmado de cancro do pulmão (estadiamento clínico I-IIIa), seguidos no Instituto Português de Oncologia de Coimbra e no

Centro Hospitalar de Leiria. O programa de exercício pré-operatório integrou treino aeróbio e de fortalecimento muscular, com supervisão telefónica semanal. A viabilidade foi determinada pelas taxas de recrutamento, retenção e adesão ao programa de exercício físico. Para o objetivo secundário, foram avaliados a incidência de eventos adversos e os efeitos da intervenção na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) e na condição física, em três momentos: pré-exercício físico (T0), pós-exercício físico (T1) e 4-5 semanas após a cirurgia (T2).

**Resultados:** Entre 1 de Fevereiro e 9 de Maio de 2022, 15 doentes cumpriram os critérios de elegibilidade e todos aceitaram participar no estudo (taxa de recrutamento: 100%). Dos 15 doentes incluídos, 14 completaram o programa de exercício físico e 12 foram avaliados após a cirurgia (taxa de retenção: 80%). O programa de exercício físico teve uma duração mediana de 3 semanas. A adesão excedeu o planeado para a componente de treino aeróbio (104%) e de fortalecimento muscular (111%). Foram registados 9 eventos adversos não graves (Grau 1, n=8; Grau 2; n=1), predominantemente artralguas. Após o programa de exercício físico, verificaram-se melhorias significativas na QVRS global e no teste de sentar e levantar cinco vezes ( $p < 0.05$ ). Após a cirurgia, não se verificaram diferenças significativas na QVRS e na condição física ( $p \geq 0.05$ ).

**Conclusões:** Este estudo revelou que um programa de exercício físico pré-operatório domiciliário é viável em doentes com cancro do pulmão elegíveis para cirurgia. A eficácia desta intervenção na recuperação pós-operatória deverá ser determinada num estudo randomizado controlado.

### CO02 – Inibidores de checkpoint imunológico no cancro do pulmão não pequenas células mutado

Ana Fonseca<sup>1</sup>; Daniel Coutinho<sup>1</sup>; Sérgio Campaignha<sup>1</sup>; Eloísa Silva<sup>1</sup>; Margarida Dias<sup>1</sup>; Ana Barroso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho

**Palavras-chave:** cancro do pulmão não pequenas células, Inibidores de checkpoint imunológico, next generation sequency

**Introdução:** Os inibidores de checkpoint imunológicos (ICI) PD-1 (*anti-programmed cell death-1*) e PD-L1 (*anti-programmed cell death ligand-1*) são uma opção de tratamento no cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado e a sua eficácia clínica varia consoante o perfil imunológico e molecular do tumor. De facto, a evidência da



eficácia clínica dos ICI no CPNPC mutado permanece controversa. Vários estudos reportam piores respostas do ICI na presença de mutações EGFR ou ALK, mas existem poucos dados relativos à sua eficácia nas restantes mutações.

**Objetivo:** Analisar os *outcomes* do tratamento com ICI em monoterapia consoante a presença de mutações.

**Métodos:** Análise retrospectiva dos doentes com CPNPC avançado que fizeram ICI em monoterapia entre 1 Janeiro 2016 a 31 Dezembro 2021. Todos os doentes incluídos tinham realizado pesquisa de mutações através do método *next generation sequencing* (NGS). Os doentes foram divididos em grupos: não mutados, mutação KRAS, mutação alvo e mutação sem significado clínico. PFS (*Progression Free Survival*) e OS (*Overall Survival*) foram analisados.

**Resultados:** Foram incluídos 131 doentes. A maioria era do género masculino (78,8%) e uma idade média de 64±11 anos. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente (86,3%), seguido do CPNPC pouco diferenciado (5,3%) e carcinoma epidermoide (5,3%). Usando o método NGS, foram identificadas 95 mutações, correspondendo a 81 doentes (61,8%). A mutação KRAS foi a mais frequente (57,9%), seguida da BRAF (9,5%) e MET (7,4%). Apenas 11 doentes (8,4%) tinham mutações com alvo terapêutico. No grupo de doentes que realizou ICI como primeira linha de tratamento, PFS e OS foi superior nos doentes não mutados, comparativamente aos restantes grupos.

**Conclusão:** A maioria dos doentes que receberam ICI em monoterapia apresentavam pelo menos uma mutação, sendo mutações com alvo terapêutico numa minoria dos casos. Relativamente à ICI em monoterapia como primeira linha de tratamento, a PFS e OS foi superior no CPNPC não mutado. O número limitado de doentes em várias alterações genéticas não permite retirar sólidas conclusões e são necessários mais estudos em grande escala para analisar este tratamento em cada mutação separadamente, na presença de comutações e nas diferentes linhas de tratamento.

### CO03 – Brainmets – Estudo transversal para determinação da presença de metástases cerebrais ao diagnóstico em doentes portugueses com cancro do pulmão de não pequenas células com mutação EGFR

Encarnação Teixeira<sup>1</sup>; António Araújo<sup>2</sup>; Bárbara Parente<sup>3</sup>; Fernando Barata<sup>4</sup>; Marta Soares<sup>5</sup>; Venceslau Hespanhol<sup>6</sup>; Gabriela Fernandes<sup>6</sup>; Fernanda Estevinho<sup>7</sup>; Maria Cassiano Neves<sup>5</sup>; Lurdes Ferreira<sup>8</sup>; Ana Sofia Vilariga<sup>9</sup>; José Albino Lopes<sup>10</sup>; Teresa Almodôvar<sup>11</sup>;

Margarida Felizardo<sup>12</sup>; Ulisses Brito<sup>13</sup>; Ana. Barroso<sup>14</sup>; Lourdes Barradas<sup>15</sup>; Manuela Bernardo<sup>16</sup>; António Meleiro<sup>17</sup>; Nuno Gil<sup>18</sup>; Carolina Antunes<sup>19</sup>; Filipa Bernardo<sup>19</sup>; Sara Figueiredo<sup>20</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE; <sup>2</sup> Centro Hospitalar e Universitário do Porto, EPE; <sup>3</sup> Hospital CUF Porto; <sup>4</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE; <sup>5</sup> Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE; <sup>6</sup> Centro Hospitalar e Universitário São João, EPE; <sup>7</sup> Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE; <sup>8</sup> Hospital de Braga, Centro Clínico Académico, Braga; <sup>9</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte, EPE; <sup>10</sup> Unidade Local de Saúde do Alto Minho EPE; <sup>11</sup> Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE; <sup>12</sup> Hospital de Loures, EPE – Hospital Beatriz Ângelo; <sup>13</sup> Centro Hospitalar Universitário do Algarve, EPE; <sup>14</sup> Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE; <sup>15</sup> Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE; <sup>16</sup> Hospital CUF Tejo; <sup>17</sup> Centro Hospitalar de Setúbal, EPE; <sup>18</sup> Fundação D. Anna de Sommer Champalimaud e Dr. Carlos Montez Champalimaud; <sup>19</sup> Evidence Generation, AstraZeneca; <sup>20</sup> Medical Affairs Oncology – Lung, AstraZeneca

**Palavras-chave:** CPNPC, EGFRm, Metastização Cerebral

**Objectivos:** O cancro do pulmão está associado a um impacto significativo na sociedade, com elevada carga humana e económica, uma vez que a doença é maioritariamente diagnosticada em estadios avançados, onde predominam as metástases cerebrais.

Os doentes com mutações no gene *EGFR* (EGFRm) são mais suscetíveis de desenvolvimento de metástases cerebrais (BM) do que doentes sem mutações (EGFRwt). É de relevo salientar que a presença de metástases cerebrais pode condicionar a abordagem terapêutica atendendo a que estes doentes têm pior prognóstico. O objetivo do estudo BRAINMETS foi determinar a presença de BM em doentes portugueses com EGFRm e compreender este contexto clínico, o qual requer investigação científica mais detalhada.

**Materiais e Métodos:** O BRAINMETS foi um estudo nacional, multicêntrico, transversal e interventivo desenvolvido para estimar a presença de metástases cerebrais ao diagnóstico em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) e mutação EGFR e estadio III irresssecável ou estadio IV. Foram excluídos os doentes com tumores cerebrais primários ou outras neoplasias prévias.

Adicionalmente, foram excluídos doentes que tivessem sido submetidos a tratamento com terapêutica anti-tumoral sistémica antes da avaliação cerebral imagiológica.

Os doentes realizaram uma ressonância magnética (RM) no prazo de 7 dias após a inclusão no estudo, exceto doentes com resultado de RM prévio ou diagnóstico de BM com Tomografia Axial Computadorizada (TAC). Foram avaliadas as características sociodemográfica (idade, género, perfil tabágico, comorbilidades) e as características da doença (histologia do tumor, estadiamento, perfil mutacional do tumor, ECOG, sintomas neurológicos ao diagnóstico) na população do estudo e nos subgrupos com e sem BM. Os resultados obtidos nas análises descritivas foram reportados em frequências e medianas.

**Resultados:** No BRAINMETS foram avaliados 73 doentes. Destes doentes, apenas 58,9% (n=43) tinha estadiamento cerebral disponível na visita de Baseline (67,4% e 32,6% através de RM e TAC, respetivamente) tendo sido detetadas BM em 20 doentes. Após procedimentos do estudo, 41,1% (n=30) dos doentes apresentavam BM. Dos doentes sem sintomas neurológicos, 33,3% (n=20/60) apresentavam BM, enquanto que dos doentes com sintomas neurológicos, 76,9% (n=10/13) apresentavam BM. Entre os doentes do sexo feminino, 50% (n=26/52) apresentavam BM, enquanto apenas 19% (n=4/21) dos homens apresentavam BM.

**Conclusões:** O BRAINMETS demonstrou uma elevada prevalência de BM em doentes com EGFRm e sem sintomas neurológicos, o que reforça a necessidade da realização de estadiamento cerebral ao diagnóstico. A RM foi o melhor método de deteção. A discrepância detetada entre sexos requer uma validação adicional através da realização de análises complementares que reforcem a relevância clínica e estatística desta observação assim como o possível impacto do género no desenvolvimento de metastização cerebral.

### CO04 – Spreading through air spaces and thinking about lung metastases

Patricia M. Castro<sup>1</sup>; Joana Rei<sup>2</sup>; Catia Silva<sup>2</sup>; José Miranda<sup>2</sup>; Miguel Guerra<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

**Palavras-chave:** Spread through air spaces, lung cancer, pulmonary metastases, prognosis, recurrence

**Objectivos:** A disseminação através dos espaços aéreos (STAS) é um novo padrão de invasão em cancros

primários do pulmão, que foi introduzido na classificação da Organização Mundial da Saúde de 2015. Vários estudos validaram o STAS como um preditor de desfecho clínico no adenocarcinoma de pulmão. No entanto, pouco se sabe sobre STAS como um modo de difusão intraparenquimatosa de metástases pulmonares (PMs).

O objetivo deste estudo foi investigar a incidência de STAS entre as PMs e a associação entre STAS e características clínico-patológicas das PMs.

**Métodos:** De 1 de agosto de 2017 a 31 de julho de 2022, 50 pacientes foram submetidos a metastasectomia pulmonar no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. As características clínico-patológicas dos pacientes foram avaliadas retrospectivamente. As variáveis contínuas foram comparadas através do teste t de Student ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado.

**Resultados:** Foram analisados 50 pacientes com PM submetidos a ressecção cirúrgica, sendo 68% do sexo masculino. A idade média da população em estudo foi de 60 anos (variação de 24-80). A maioria dos pacientes tinha cancro primário com origem no tecido epitelial (n=45) e o restante com origem no tecido mesenquimatoso (n=5). O cancro colorretal foi o local primário mais frequente de PMs (n= 32), seguido de rim (n=4) e osteossarcoma (n=3). 60% dos pacientes (n=30) foram submetidos a ressecção sublobar (ressecção em cunha ou segmentectomia anatómica). STAS foi observada em 10 pacientes (20%): 7 pacientes com PM de CCR, 1 com PM de amígdala palatina, 1 de rim e 1 de útero. STAS foi mais frequente em pacientes idosos (62 anos, DP=7,099 vs 60 anos, DP= 13,889; p=0,034). Notavelmente, STAS foi significativamente mais frequente em PMs de maior dimensão (2,8 cm, DP=2,049 vs 2,03 DP=1,104; p = 0,010), pacientes com metástases dos gânglios linfáticos (p = 0,004) e em pacientes submetidos a lobectomia em detrimento de ressecção sublobar (70% vs 32,5%; p = 0,03). Embora sem diferença estatisticamente significativa, a recorrência locoregional e a mortalidade foram superiores nos pacientes com STAS+ (40% vs 22,5% e 40% vs 20%, respectivamente).

**Conclusão:** A STAS é hoje em dia considerada um padrão de invasão tumoral específica do pulmão e é frequentemente observada em PMs de diferentes origens.

TABLE 1. CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS

VARIABLES	MEAN (SD) OR N(%)	MEAN (SD) OR N(%)	MEAN (SD) OR N(%)	P VALUE
Age, years	60 (12.779)	62 (7.099)	60 (13.889)	0.034
Masculine sex	34 (68%)	8 (80%)	26 (65%)	0.363
Tissue origin of primary cancer				0.569
Epithelial	45 (90%)	10 (100%)	35 (87.5%)	
Mesenchymal	5 (10%)	0 (0%)	5 (12.5%)	
Primary sites				0.347
Colorectum	32 (84%)	7 (70%)	25 (62.5%)	
Stomach	1 (2%)	0 (0%)	1 (2.5%)	
Testicle	2 (4%)	0 (0%)	2 (5%)	
Palatine tonsil	1 (2%)	1 (10%)	0 (0%)	
Kidney	4 (8%)	1 (10%)	3 (7.5%)	
Bladder	2 (4%)	0 (0%)	2 (5%)	
Uterus	1 (2%)	1 (10%)	0 (0%)	
Breast	2 (4%)	0 (0%)	2 (5%)	
Sarcoma	5 (10%)	0 (0%)	5 (12.5%)	
Tumour size (cm)	2 (1.256)	2.8 (2.049)	2.03 (1.104)	0.010
Lymph node metastases				0.004
+	2 (4%)	2 (20%)	0 (0%)	
-	48 (96%)	8 (80%)	40 (100%)	
Number of PMs				0.083
Solitary	36 (72%)	5 (50%)	31 (77.5%)	
Multiple	14 (28%)	5 (50%)	9 (22.5%)	
Laterality of PMs				0.470
Unilateral	48 (96%)	10 (100%)	38 (95%)	
Bilateral	2 (4%)	0 (0%)	2 (5%)	
Surgery				0.03
Sublobar resection	30 (60%)	3 (30%)	27 (67.5%)	
Lobectomy	20 (40%)	7 (70%)	13 (32.5%)	

TABLE 2.

VARIABLES	MEAN (SD) OR N(%)	MEAN (SD) OR N(%)	MEAN (SD) OR N(%)	P VALUE
Mortality	13 (26%)	4 (40%)	9 (22.5%)	0.259
Locoregional recurrence	12 (24%)	4 (40%)	8 (20%)	0.185

Dia 22/10 às 9h00

Moderadores: Luís Ferreira, Pedro Chinita, Rita Gomes

**CO05 – Radioterapia hipofracionada moderada no carcinoma do pulmão de não pequenas células: Análise retrospectiva**

Sofia Ramos<sup>1</sup>; Ana Barbosa<sup>2</sup>; Sara Simões<sup>1</sup>; Osvaldo Carvalhosa<sup>1</sup>; Marina Amorim<sup>1</sup>; Catarina Silva<sup>1</sup>; Maria Rodrigues<sup>1</sup>; Carlos Fardilha<sup>1</sup>; Cármen Calçada<sup>1</sup>; Paulo Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Braga; <sup>2</sup> Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

**Palavras-chave:** Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células, Radioterapia Hipofracionada Moderada

**Introdução:** A Radioterapia Hipofracionada Moderada (RTHFm) é uma estratégia cada vez mais adotada no Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC). Alguns doentes com CPNPC em estadio inicial não são candidatos a tratamentos ablativos com Radioterapia Estereotáxica Corporal (também conhecida por SBRT) devido ao tamanho ou localização da lesão. Outra vantagem da RTHFm é que pode ser utilizada em monoterapia nos doentes não candidatos a quimiorradioterapia concomitante. Além disso, esta opção terapêutica permite reduzir os custos dos sistemas de saúde e aumentar o conforto do doente através da redução do número de visitas ao hospital.

**Objetivos:** Este estudo teve como objetivos principais avaliar os perfis de toxicidade e a sobrevivência dos doentes com CPNPC submetidos a RTHFm.

**Materiais e métodos:** Análise retrospectiva que incluiu 24 doentes com CPNPC em estadio I-IV, tratados com RTHFm na nossa instituição, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. As toxicidades foram avaliadas de acordo com a escala CTCAE versão 5.0. A sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) foram calculadas através do método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Dos 24 doentes analisados, a maioria (96%) eram do sexo masculino. A idade média foi 71 anos (intervalo 50 – 86); 54% dos doentes tinham um ECOG 0-1 e 21% ECOG 2-3; 42% tinham estadio I-II, 38% estadio III e 21% estadio IV. 62,5% eram adenocarcinomas e 37,5% carcinomas epidermóides.

As doses de radioterapia variaram entre 40 e 65Gy (média 52,7Gy) em 10 a 26 frações. O fracionamento mais frequente foi 55Gy/22fr (33,3%), seguido de 50Gy/20fr

(20,8%). A quimioterapia foi administrada antes da RTHFm em 10 doentes, 11 receberam RTHFm em monoterapia e 2 receberam RTHFm em concomitância com imunoterapia. O *follow-up* mediano foi de 45 meses (intervalo 36-62). A SG mediana foi 14 meses (2,6 – 25,4 IC 95%) e a SLP mediana foi 14 meses (6 – 22 IC 95%). A SG a 1 e 2 anos foi 54,5% e 31,8% e a SLP a 1 e 2 anos foi 53,3% e 35,6%, respetivamente. A avaliação de resposta foi possível em 20 doentes, sendo que 4 (16,7%) apresentaram doença estável e 16 (66,7%) tiveram progressão tumoral. Destes, 2, 4 e 10 tiveram progressão local, locorregional e à distância, respetivamente. Toxicidade aguda: 1 doente apresentou pneumonia G3 e 10 (41,6%) apresentaram outras toxicidades ≤G2. Toxicidade tardia: 1 doente apresentou pneumonite rídica G3 e 5 (20,8%) pneumonite rídica G1. Não foram observadas toxicidades G4+.

**Conclusão:** ARTHFm parece ser uma estratégia terapêutica reprodutível e bem tolerada em doentes com CPNPC que não são candidatos a SBRT, cirurgia, ou quimioterapia concomitante. Permite diminuir a duração do tratamento sem comprometer a sobrevida ou aumentar a toxicidade comparativamente ao regime convencional.

### CO06 – Idade como fator relevante na resposta e tolerabilidade a pembrolizumab em 1.ª linha

Mariana Argel<sup>1</sup>; Sofia Castro<sup>2</sup>; Ana Figueiredo<sup>3</sup>; Alice Pego<sup>3</sup>; Fernando Barata<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S. Pneumologia, CH Tondela-Viseu; <sup>2</sup> S. Pneumologia, CH Baixo Vouga; <sup>3</sup> S. Pneumologia, CHUC

**Palavras-chave:** cancro do pulmão, imunoterapia, idosos

**Introdução:** A imunoterapia alterou o cenário terapêutico do CPNPC (carcinoma pulmonar de não pequenas células), com melhoria significativa na qualidade de vida e sobrevivência global dos doentes. Embora geralmente bem tolerada, pode causar importantes efeitos adversos imunomediados.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia e segurança de Pembrolizumab como primeira linha terapêutica em doentes com CPNPC em estadios avançados e com elevada expressão de PD-L1 (≥50%), e comparar os resultados em doentes com idade superior e inferior a 70 anos.

**Métodos:** Análise retrospectiva de dados de doentes com CPNPC tratados com pembrolizumab em monoterapia como tratamento de primeira linha entre 2018 e 2020. A análise estatística foi realizada através do SPSS v.28.

**Resultados:** Foram incluídos 67 doentes com CPNPC em estadios avançados, sendo 82,1% do sexo masculino, com idade média de 64,4 anos. A maioria era ex-fumador (61,2%) e 94% apresentavam Performance Status (PS) 0-1; os doentes com PS 2 tinham idade ≥ 70 anos. Os doentes com adenocarcinoma predominaram (68,7%). A duração mediana global do tratamento com Pembrolizumab foi de 12 meses (AIQ 20); nos doentes com idade ≥ 70 anos, foi de 8 meses. A sobrevivência global (OS) foi de 21,16 meses (DP 14,35), mas foi mais longa para doentes < 70 anos [OS de 22,1 meses (DP 13)] do que para doentes ≥ 70 anos [OS de 18,8 meses (DP 17,5)], sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A taxa objetiva de resposta tumoral foi de 49,3% e a taxa de controlo da doença foi de 70,2%. Foram relatados 30 efeitos adversos imunomediados. No grupo de doentes ≥ 70 anos 52,6% relataram efeitos adversos imunomediados, comparativamente a 41,7% na população < 70 anos.

**Conclusão:** Os resultados obtidos revelam boas taxas de resposta com tolerabilidade favorável com o uso de Pembrolizumab em monoterapia como tratamento de primeira linha no CPNPC em estadios avançados. O grupo de doentes com ≥ 70 anos apresentou tempo de tratamento e sobrevivência global menores, o que pode ser explicado por pior PS e comorbilidades associadas nesta população específica. Relataram também mais efeitos adversos, o que vai ao encontro de alguns estudos que sugerem que doentes idosos e mais vulneráveis podem apresentar maior risco de efeitos adversos imunomediados e descontinuação precoce do tratamento. Os ensaios clínicos tendem a incluir doentes mais jovens e com melhor PS; com o nosso estudo pretendemos apresentar dados do mundo real com doentes que constituem a nossa realidade diária, que tendem a ser mais idosos.

### CO07 – Detection and quantification of EGFR T790M mutation in liquid biopsies by droplet digital PCR –

#### Follow up data

Catarina Silveira<sup>1</sup>; Ana Carla Sousa<sup>1</sup>; Maria Carmo-Fonseca<sup>2</sup>

<sup>1</sup> GenoMed® – Diagnósticos de Medicina Molecular, S.A.; <sup>2</sup> Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

**Palavras-chave:** lung cancer, EGFR T790M mutation, liquid biopsy, ddPCR

**Introdução:** Com recurso à biópsia líquida, é possível identificar mutações acionáveis em cancro, de forma minimamente invasiva. Em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), a técnica de ddPCR é amplamente usada para a genotipagem do gene do recetor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) no ADN livre circulante (cfDNA). No entanto, a sensibilidade desta abordagem ainda não está totalmente esclarecida. Este trabalho teve como objectivo a implementação de um ensaio que permita a pesquisa da mutação T790M no gene *EGFR* por ddPCR, em biópsias líquidas.

**Métodos:** Foi otimizado um ensaio de ddPCR para detectar a mutação *EGFR* T790M, em amostras de plasma de 110 pacientes com CPNPC em progressão.

**Resultados:** Este ensaio permitiu-nos detetar e quantificar a mutação T790M no gene *EGFR* em cfDNA com frequência alélica até 0,07%. Esta mutação foi detetada em 60 amostras de plasma, correspondendo a uma taxa de positividade de 54,5%. O número de moléculas mutadas, por mililitro de plasma, variou entre 1 e 6.000. Em 15 doentes que apresentaram um resultado negativo no plasma, foi testada uma re-biópsia de tecido, tendo sido identificada a mutação em 5 doentes. Uma segunda biópsia líquida foi realizada em 14 doentes e a referida mutação foi identificada em 4 casos. Após uma primeira biópsia líquida negativa (plasma) outros fluidos foram também testados em dois doentes, e ambos obtiveram um resultado positivo para a mutação T790M.

**Conclusões:** Este estudo demonstra a capacidade da técnica de ddPCR em detetar e quantificar a mutação T790M no gene *EGFR* em biópsias líquidas, na prática clínica. Os nossos resultados demonstram ainda que a repetição do estudo numa segunda amostra de plasma pode obviar uma re-biópsia tecidular, nomeadamente em doentes em que não seja possível aceder a uma amostra de tecido adequada à análise molecular. Destacamos ainda a utilidade de testar outros fluidos, tendo em consideração o local da metástase.

#### CO08 – Imunodinâmica na terapia com inibidores de checkpoints imunes no carcinoma do pulmão de não pequenas células em estadio IIIB/IV

Paulo Rodrigues-Santos<sup>1</sup>; Luana Madalena Sousa<sup>2</sup>; Jani Sofia Almeida<sup>1</sup>; Fernando Barata<sup>3</sup>; Ana Figueiredo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; <sup>2</sup> Laboratório de Imunologia e

Oncologia, Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra; <sup>3</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Palavras-chave:** Cancro do pulmão de não pequenas células, Imunoterapia, Inibidores de checkpoints imunes, Imuno-Oncologia

**Objectivos:** Este estudo piloto prospectivo pretendeu avaliar o estado imunológico de 30 doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) em estadio IIIB/IV.

**Materiais e Métodos:** A citometria de fluxo foi utilizada para analisar o sangue periférico de três grupos de doentes com CPNPC: recém-diagnosticados (DX), com indicação para imunoterapia após quimioterapia (QT) e submetidos a imunoterapia (IMT) com inibidores de checkpoints imunes anti-PD-1. Um grupo de 30 dadores de sangue foi usado como controlo (CTRL).

**Resultados:** O grupo de doentes com CPNPC em imunoterapia apresentou um perfil significativamente diferente quando comparado com os outros grupos. Observou-se uma inversão do ratio CD4/CD8 das células T e uma diminuição das células T CD4 e CD8 naïve e memória central e aumento das células T CD4 de memória efectora e memória efectora CD45RA (EMRA). As células T CD8 activadas (HLA-DR) do tipo I (Tc1) e Th17 estavam diminuídas, enquanto que as células Th1 activadas (HLA-DR e CD38) se encontravam aumentadas.

Em relação às células com significativa capacidade supressora, observou-se um aumento das células T reguladoras (Treg) e das células monocíticas derivadas da linha mielóide (MDSC), em particular das monocíticas (M-MDSC). Observou-se ainda um aumento das células dendríticas convencionais do tipo 2 (cDC2), das células NK terminalmente diferenciadas (CD57) e da frequência relativa das células NKT-like (CD3 CD56).

**Conclusões:** Em conclusão, as alterações encontradas em subpopulações analisadas em doentes com CPNPC podem ser importantes candidatas para avaliação da resposta em imunoterapia na prática clínica. Mais estudos são necessários para validar os dados.

*Este trabalho foi apoiado parcialmente pelo FEDER (COM-PETE 2020) e pela FCT: projetos estratégicos POCI-01-0145-FEDER-007440, UIDB/04539/2020 e UIDP/04539/2020 e LA/P/0058/2020.*

## Posters

Dia 20/10 às 17h00

Moderadores: José Albino Lopes; Nelson Ferreira; Ana Luísa

### PO01 – Tumor fibroso solitário da pleura recorrente – A propósito de um caso clínico

Ana Fonseca<sup>1</sup>; Patrícia Castro<sup>1</sup>; José Miranda<sup>1</sup>; David Afonso-João<sup>1</sup>; Ana Barroso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho

**Palavras-chave:** Tumor Fibroso Solitário de Pleura, Recorrência

**Introdução:** O Tumor Fibroso Solitário representa um espectro de tumores mesenquimatosos, que são classificados pela OMS 2020 (Organização Mundial de Saúde) como tendo potencial biológico intermédio (raramente metastiza), sendo a pleura o local mais frequente para o seu aparecimento. Contudo, existe a possibilidade de o tumor apresentar características histológicas de malignidade ou de adquirir essas características quando recorre ou metastiza. Estão descritos alguns fatores associados ao risco de recorrência e metastização, que devem ser tidos em conta na orientação dos doentes, como a idade do doente, mitoses/mm<sup>2</sup>, tamanho do tumor e percentagem de necrose no tumor.

**Caso Clínico:** Mulher de 62 anos, autónoma, professora e não fumadora. Como antecedentes pessoais apresentava bócio multinodular tóxico, internamento por meningite vírica em 2004 e história de derrame pleural esquerdo estudado em 2012, resolvido espontaneamente, assumido num contexto pós-infeccioso. No início de 2021 recorreu a um médico particular por cansaço fácil e à auscultação pulmonar apresentava diminuição do murmúrio vesicular no campo pulmonar esquerdo. O exame funcional respiratório revelava alteração ventilatória restritiva grave e o TC tórax mostrava volumosa massa que ocupava os dois terços inferiores da cavidade torácica esquerda, com 19 cm de maior eixo longitudinal e 18.5 x 12.3cm no plano axial. Foi submetida a biópsia transtorácica (BTT), revelando tratar-se de um tumor fibroso solitário da pleura. Tomografia por emissão de positrões (PET) com captação ligeira na massa conhecida, sem outras alterações, tendo sido submetida a toracotomia esquerda e exérese da massa pleural com 2,5kg, cuja histologia mostrava margens de exérese cirúrgica livres de estrutu-

ras tumorais, áreas de necrose <10% e um índice mitótico baixo (risco de metastização intermédio pela OMS 2020). Aos 2 meses após cirurgia apresentava melhoria clínica, com normalização do estudo funcional respiratório e TC tórax sem alterações. Na reavaliação imagiológica aos 6 meses após cirurgia, aparecimento de nódulo pleural no recesso costofrénico esquerdo com 10 x 7 mm. Após discussão em reunião de grupo foi realizada BTT, cuja histologia era compatível com tumor fibroso solitário da pleura, encontrando-se em lista de espera para cirurgia. **Discussão e Conclusões:** Apesar da classificação da OMS como risco intermédio (raramente metastiza), é importante lembrar que ainda assim, o tumor fibroso solitário apresenta risco de recorrência e metastização, bem como de alteração das suas características histológicas. Este caso clínico realça a importância da estratificação do risco de recorrência e metastização em cada doente, de modo a ser definido o melhor *timing* e método de reavaliação (pesando o risco/benefício), seguimento e orientação destes doentes, para que as recorrências possam ser detectadas e tratadas o mais precocemente possível.

### PO02 – PECOMA – A propósito de um caso clínico de uma entidade rara

Ana Rita Gigante<sup>1</sup>; Agostinho Sanches<sup>1</sup>; Patrícia Castro<sup>1</sup>; José Miranda<sup>1</sup>; Margarida Dias<sup>1</sup>; Ana Barroso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

**Palavras-chave:** Células Epitelióides Perivasculares, PEComa, Pulmão, Esclerose Tuberosa

**Introdução:** Os tumores de células epitelióides perivasculares (PEComas), ocasionalmente associados ao complexo de esclerose tuberosa (TSC), são tumores mesenquimatosos raros, compostos por células epitelióides com citoplasma eosinofílico claro, distribuição perivascular e imunorreatividade para marcadores melanocíticos e do músculo liso. A família dos PEComas inclui angiomiolipoma (AML) renal e extra-renal, linfangioleiomiomatose (LAM), tumor de células claras do pulmão e extrapulmonar, tumores de células claras miomelanocíticas do ligamento falciforme e neoplasias classificadas como PEComa sem outra especificação. Tipicamente são tumores benignos, mas também podem ser classificados como potencialmente malignos ou malignos.

**Descrição do caso:** Mulher, 68 anos, ex-fumadora, com diagnóstico de TSC desde 2010. Esta patologia foi diag-

nosticada com base em crises convulsivas e alterações na ressonância magnética cerebral sugestivas de esclerose tuberosa, formações nodulares renais múltiplas e bilaterais sugestivas de AML e achados imagiológicos sugestivos de LAM. Ao nível pulmonar, a doente apresentava em tomografia computadorizada (TC) torácica, pequenos quistos dispersos nos pulmões bilateralmente e opacidades em vidro despolido (VD) com nódulos centrilobulares localizadas na língula; estas alterações mantiveram-se sobreponíveis durante os 13 anos de seguimento em consulta de Pneumologia. Neste contexto, apresentou em TC torácica surgimento de área sólida subpleural associado às opacidades em VD. Após discussão em reunião multidisciplinar, optou-se por realizar biópsia pulmonar transtorácica dessa área, cuja histologia revelou aspetos morfológicos e imunohistoquímicos compatíveis com PEComa. A doente foi submetida a lobectomia superior esquerda. A histologia da peça cirúrgica demonstrou proliferação difusa e multifocal, intersticial, perivascular e luminal, de células redondas ou ovais de citoplasma clarificado, sem atipia ou figuras de mitose, com coexpressão de marcadores musculares e melanocíticos, de tipo célula epitelióide perivascular, compatível com PEComatose difusa; e, foram também identificados múltiplos focos de hiperplasia neuroendócrina associada às vias respiratórias. Até ao momento, a doente encontra-se em vigilância e sem evidência de novas lesões.

**Discussão:** A cirurgia constitui o tratamento de eleição nos PEComas. Dada a escassez de informação na literatura associada à sua raridade, devem ser considerados tumores com potencial maligno incerto, sendo recomendada vigilância clínica prolongada.

### PO03 – A rare collision between an hamartochondroma and a lung carcinoid in a field of DIPNECH

Joana Rei<sup>1,2</sup>; Elena Maiolino<sup>2</sup>; Antonio Bobbio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CHVNGE; <sup>2</sup> Hôpital Cochin, APHP, Paris

**Palavras-chave:** Carcinóide, DIPNECH, Hamartoma

**Objectivo:** Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia (DIPNECH) is a rare pulmonary condition characterized by diffuse neuroendocrine cells proliferation of the respiratory epithelium, often associated with fibro-inflammatory alterations up to constrictive bronchiolitis. Although DIPNECH can occurred as an isolated patholo-

gical finding, it can be associated with tumorlets and/or carcinoids, but an association with other benign or malignant conditions has also been reported.

**Materiais e Métodos:** We present the case of a 51-year-old woman, with a history of cough since 2012 who underwent surgery for a middle lobe lung solitary nodule that increased in size within a year.

**Resultados:** Despite a previous diagnosis of COPD, there was no evidence of obstructive syndrome on her respiratory workup. A robotic middle lobectomy was performed. On definitive histology two nodules were found: one of 12 mm composed of 95% of hamartochondroma cells and 5% of typical carcinoid tumor cells and a second one, measuring 7 mm representing a typical carcinoid tumor. At a follow-up visit a CT scan was performed showing some diffuse micronodules, 3 mm in maximum size, and a mosaic attenuation, strongly suspect for a diagnosis of DIPNECH.

The case was discussed on multidisciplinary meeting and DOTATOC-PET scan was requested, along with annual CT surveillance.

**Conclusões:** In recent years, DIPNECH has begun to be increasingly identified, although diagnostic criteria are still ill-defined.

Our case shows a typical misdiagnose of asthma/COPD complex in a patient with clinical and radiological manifestations of DIPNECH. Although histologically the pattern could not be confirmed, she falls into the presumptive diagnosis of DIPNECH proposed by Sazonova, supporting the need of definition of DIPNECH as a clinicopathological syndrome with universally defined diagnostic criteria.

Rare reports of association between DIPNECH and other lung malignancies can be found in the literature, namely, of lung adenocarcinoma, but, to our knowledge, no association with hamartochondroma has been reported to date. Since no etiological correlation can be found in the etiopathogenesis of carcinoids and hamartochondromas, it is most likely that this was a random finding, in which a hamartochondroma developed in a diseased lung, adjacent to a cluster of neuroendocrine proliferating cells that had followed a carcinogenic pathway from hyperplasia to carcinoid tumor development. Being considered a premalignant lesion, potentially progressive, all patients with a presumptive diagnosis of DIPNECH should be closely monitored, both clinically and radiologically.

### PO04 – Primeira lobectomia pulmonar robótica no SNS

João Eurico Reis<sup>1</sup>; João Maciel<sup>1</sup>; Paulo Calvino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Santa Marta

**Palavras-chave:** Cancro do Pulmão, Cirurgia Torácica Robótica, RATS

**Objectivo:** A Evolução tecnológica tem vindo a permitir oferecer aos doentes abordagens cada vez menos invasivas para as intervenções cirúrgicas necessárias para o diagnóstico, terapêutica e palição de múltiplas patologias do foro torácico, nomeadamente do cancro do pulmão. A cirurgia Robótica (Robotic Assisted Thoracic Surgery – RATS) existe em Portugal já desde 2016, mas apenas chegou ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) em 2022.

**Materiais e Métodos:** Após a realização de 17 casos, desde Março de 2022, fundamentalmente por patologia do mediastino, vimos reportar a primeira Lobectomia Pulmonar RATS, por cancro do pulmão, realizada no SNS, utilizando o Sistema Da Vinci Xi.

**Resultados:** A doente, de 56 anos, ex-fumadora 10 UMA, tem história prévia de bradicardia sinusal, nódulos tireóides benignos com hipertiroidismo e dislipidémia. Por dor escapular esquerda iniciou estudo que levou à realização de Tc Tórax onde se identificou lesão subsólida do Lobo Inferior Direito com cerca de 3cm.

A lesão apresentava baixo metabolismo em PET e sem outros focos de captação. Foi realizada Biópsia Trans-torácica que foi compatível com adenocarcinoma primário do pulmão, configurando um estadio cT1cN0M0.

A doente tinha boas provas de função respiratória e um ecocardiograma sem alterações relevantes. Foi então proposta para Lobectomia Inferior Direita com esvaziamento ganglionar mediastínico por RATS.

A cirurgia foi realizada com a utilização de 3 braços robóticos (portas de 8mm) e uma porta de 12mm para o ajudante, alargada para 3cm no final do procedimento para remoção da peça operatória.

O procedimento, que durou 210 mins, decorreu sem intercorrências, com uma perda hemática estimada em 50cc. Tendo sido realizada a Lobectomia com esvaziamento ganglionar dos grupos 4R,7,9 e 11R.

A doente acordou sem dor e no pós-operatório apenas se verificou a necessidade de realizar paracetamol e metamizol.

Não se verificou fuga aérea e teve drenagem sero-hemática pouco significativa permitindo a remoção do dreno 48h após a cirurgia.

A doente teve alta clinicamente bem no dia 3 pós-op, medicada apenas com analgesia sos.

**Conclusões:** Tal como descrito na literatura internacional, a RATS permite a realização de forma segura e precisa de múltiplas cirurgias incluindo a Lobectomia por Cancro do Pulmão, com um bom controlo da hemostase intraoperatória.

Verificou-se, igualmente, um tempo de internamento curto e diminuição da dor sentida pelo doente, cumprindo sempre os princípios oncológicos cirúrgicos.

O objectivo passa agora pela realização sistemática de cirurgias do foro pulmonar e com grau de complexidade progressivamente maior, ao mesmo tempo que mais cirurgias se tornam autónomos nesta técnica.

### PO05 – EVOKE-01: a phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) vs docetaxel in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) progressing on or after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors

Barbara Parente<sup>1</sup>; Marina Garassino<sup>2</sup>; Douglas Reznick<sup>3</sup>; Steven Liu<sup>4</sup>; Niels Reinmuth<sup>5</sup>; Nicolas Girard<sup>6</sup>; Filippo De Marinis<sup>7</sup>; Sabeen Mekan<sup>8</sup>; Riddhi Patel<sup>8</sup>; Michelle Ding<sup>9</sup>; Luis Paz-Ares<sup>10</sup>

<sup>1</sup> CUF Porto; <sup>2</sup> University of Chicago, Department of Medicine, Chicago, IL, United States; <sup>3</sup> Rocky Mountain Cancer Centers, Denver, CO, United States; <sup>4</sup> Alaska Oncology and Hematology, LLC. Anchorage, AK, United States; <sup>5</sup> Asklepios Lung Clinic Munich-Gauting, Gauting, Germany; <sup>6</sup> Curie Institute, Paris, France; <sup>7</sup> European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy; <sup>8</sup> Gilead, Morris Plains, NJ, United States; <sup>9</sup> University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, United States; <sup>10</sup> Hospital Universitario Doce de Octubre and CNIO, Madrid, Spain

**Palavras-chave:** sacituzumab govitecano

**Objectivos:** A quimioterapia de agente único, como o docetaxel, é o *standard of care* em doentes com CPNPC metastático que progrediram com terapia à base de platina e inibidores *checkpoint*. No entanto, o docetaxel está associado a maus resultados de sobrevivência (sobrevivência global mediana [OS] de <1 ano); assim, novos agentes terapêuticos são necessários para melhorar os resultados neste contexto. O SG é um conjugado anticorpo-fármaco composto por um anticorpo anti-Trop-2



ligado à carga citotóxica SN-38 através de um ligante hidrolisável. Na extensão de braço único do estudo fase 1/2 IMMU-132-01 de tumores epiteliais avançados (NCT01631552), SG demonstrou uma taxa de resposta objetiva (ORR) de 17% e OS mediana de 9,5 meses, com um perfil de segurança manejável em 54 doentes com CPNPC metastático que tinham feito várias terapias anteriores (Heist RS, et al. J Clin Oncol. 2017). O estudo aleatorizado de fase 3 EVOKE-01 foi desenhado para avaliar os resultados do SG em doentes com CPNPC metastático.

**Materiais e Métodos:** EVOKE-01 (NCT05089734) é um estudo aberto, global, multicêntrico, aleatorizado, de fase 3, que compara a eficácia e segurança de SG versus docetaxel em doentes com CPNPC metastático. Os principais critérios de elegibilidade incluem idade  $\geq 18$  anos, CPNPC de estadio IV patologicamente documentado no momento da entrada no estudo e progressão após quimioterapia à base de platina e terapia anti-PD(L)1 administrada em combinação ou sequencialmente. Doentes com EGFR, ALK ou outras alterações genómicas conhecidas também devem ter recebido tratamento com  $\geq 1$  TKI indica e aprovado. Outros critérios de inclusão são apresentar ECOG *performance status* de 0-1 e função hematológica, hepática e renal adequadas. Doentes com tratamento prévio com inibidores da topoisomerase são excluídos. Os doentes são aleatorizados 1:1 para receber SG via intravenosa (10 mg/kg nos dias 1 e 8) ou docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> no dia 1) em ciclos de 21 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A estratificação é baseada na histologia predominante (escamosa vs não escamosa), melhor resposta à terapia imunológica prévia (PD/SD vs CR/PR) e terapia prévia para alterações genómicas (sim vs não). O *endpoint* primário é o OS. Os principais *endpoints* secundários incluem sobrevivência livre de progressão, ORR, duração da resposta e taxa de controlo da doença, conforme avaliado pelo investigador RECIST v1.1, alteração média da linha de base na pontuação total do NSCLC-SAQ e falta de ar e segurança. Este estudo pretende envolver cerca de 520 doentes em todo o mundo e está aberto para recrutamento em 10 centros portugueses.

**Download:** [Parente B\\_EVOKE-01 TIP\\_Portugal.docx](#)

## PO06 – Emergências oncológicas nos doentes com neoplasia pulmonar – efeitos da pandemia SARS-COV2

[Marta Carvalho Silva](#)<sup>1</sup>; Ana Rita Pedroso<sup>1</sup>; Joana Naia<sup>1</sup>; Diana Pimenta<sup>1</sup>; Sara Campos Silva<sup>1</sup>; Joana Catarata<sup>1</sup>; Beatriz Fernandes<sup>1</sup>; Eva Padrão<sup>1</sup>; Raquel Pereira<sup>1</sup>; Lurdes Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de Braga

**Palavras-chave:** Emergências oncológicas cancro pulmão

**Objectivos:** O cancro do pulmão (CP) é a neoplasia em que se verificam mais emergências oncológicas (EO) que podem ameaçar a vida ou condicionar graves sequelas. Este estudo tem como objectivos caracterizar as EO dos doentes com CP admitidos no serviço de Pneumologia do Hospital de Braga. Determinar os efeitos da pandemia SARS-COV2 através da comparação dos doentes admitidos em 2019 e 2020.

**Materiais e Métodos:** Análise retrospectiva de todos os doentes com CP admitidos com uma EO entre 01/2019 e 12/2020. Análise estatística com SPSS®. Nível de significância  $p < 0.05$ . Usamos o teste *t-student* ou *Mann-Whitney* para comparar variáveis contínuas e Chi-quadrado para proporções. Realizamos uma regressão logística multivariada para avaliar a associação entre variáveis.

**Resultados:** Foram admitidos 82 doentes com uma EO, com idade mediana de 66 anos (28-91), 73,1% do género masculino e 80,5% com antecedentes de tabagismo. As EO mais frequentes foram as metástases cerebrais sintomáticas (45,1%), seguindo-se a síndrome da veia cava superior (15,8%), tamponamento cardíaco (8,5%), derrame pleural de grande volume a condicionar insuficiência respiratória (8,5%), tromboembolismo pulmonar grave (7,3%), síndrome medular agudo (7,3%), hemoptises maciças (3,7%), estridor (2,4%) e atelectasia (1,2%). Histologicamente predominou o adenocarcinoma (71,9%) seguido do carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) (13,4%) e epidermóide (8,5%). Ao diagnóstico da neoplasia 86,6% dos doentes encontravam-se em estadio IV. As EO ocorreram à apresentação do CP em 45,2% dos casos e nos restantes observou-se em média 12,3 meses após o diagnóstico. Aos 6 meses após a EO somente 24,4% dos doentes permaneciam vivos. Na análise comparativa entre doentes admitidos em 2019 e 2020 não se observaram diferenças significativas em nenhuma

das variáveis: mortalidade aos 6 meses ( $p=0,741$ ), EO à apresentação do CP ( $p=0,913$ ), tempo entre o diagnóstico de CP e a EO ( $p=0,670$ ), estadiamento ( $p=0,276$ ) e tipo de EO ( $p=0,733$ ). As EO neurológicas associaram-se a menor risco de morte aos 6 meses relativamente às cardiovasculares e respiratórias independentemente do género, idade, estadiamento, histologia, hábitos tabágicos e tratamento da neoplasia [OR 0.255 (IC 0.72-0.90),  $p=0,035$ ]. Doentes com CPPC apresentaram menor tempo entre o diagnóstico de CP e a EO em relação aos CPNPC, ( $p=0,016$ ), assim como na doença metastática relativamente a não metastática ( $p=0,02$ ) e nos doentes sem tratamento do CP comparativamente com aqueles em tratamento ( $p<0.001$ ).

**Conclusões:** As EO ocorreram maioritariamente em adenocarcinomas metastáticos e associaram-se a baixa sobrevivência. Não se observaram diferenças entre doentes admitidos em 2019 e 2020 que pudessem relacionar-se com a pandemia SARS-COV2. As EO neurológicas apresentaram menor mortalidade aos 6 meses e os doentes com CPPC, doença metastática e sem tratamento apresentaram menor tempo entre o diagnóstico de CP e a EO.

**PO07 – COVID-19 pandemic impact on lung cancer patient’s performance status and access to treatment – a comparative study pre and during COVID-19 era**  
Rute Fernandes<sup>1</sup>; Marta Pina<sup>1</sup>; Cátia Gaspar<sup>1</sup>; Ana Raquel Teixeira<sup>1</sup>; Ana Rodrigues<sup>1</sup>; Cristina Oliveira<sup>1</sup>; Isabel Azevedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Português de Oncologia – Porto

**Palavras-chave:** COVID-19; lung cancer; performance status; anti-cancer treatment

**Objectivos:** COVID-19 represents a large health care system consuming problem worldwide, and two years after its onset the real impact among non-COVID disease is still undetermined. Since the pandemic outbreak, cancer patients encountered profound changes in health care accessibility with an unknown impact in their diagnosis and treatment.

We conducted a retrospective cohort study including a total of 500 first consult patients with lung cancer in a Portuguese Cancer Center during homologous time period, pre (2019) and in the COVID-19 era (2021). Our aim was to characterize and compare both groups in relation to patient’s initial performance status, disease staging and

patient’s conditions to initiate systemic treatment, before and during COVID-19 pandemics.

We found no significant differences in age, gender distribution and staging on both groups. However, we observed a significant delay between symptoms onset and first consult and a tendency towards frailty, with an increased number of patients presenting ECOG-PS >2 (26/250 in 2019 vs. 32/250) during COVID19 pandemic. This functional deterioration explained the crescent number of patients with no conditions to initiate systemic treatment and early referencing to best supportive care treatment (18% [45/250] in 2019 vs. 22% [54/250] in 2021).

We believe that pandemic impact in non-COVID-19 patients, particularly in lung cancer population, is still an emerging and crescent problem that societies and health care systems will need to address in coming years as a concerted effort involving increased investment in the detection and treatment of cancer patients, in order to gradually recover pre-COVID-19 health levels.

**PO08 – Combinação de imuno-quimioterapia em CPNPC metastático – A experiência de um centro quaternário**

Sara Magno<sup>1</sup>; Paulo Mota<sup>2</sup>; Teresa Almodovar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

**Palavras-chave:** toxicidade, imuno-quimioterapia, CPNPC

**Objectivos:** O cancro do pulmão é o segundo cancro mais frequente e o de maior mortalidade a nível mundial.—O tratamento do carcinoma pulmonar de não-pequenas células (CPNPC) metastizado passava por quimioterapia isolada ou imunoterapia isolada. O estudo randomizado de fase 3 KEYNOTE-189 testou a combinação da terapêutica combinada de quimioterapia com imunoterapia (QT-IO) no tratamento de primeira linha dos CPNPC metastáticos e verificou um aumento de sobrevivência global e da sobrevivência livre de progressão. O perfil de segurança e tolerabilidade eram o esperado para a combinação dos dois fármacos. O presente estudo retrospectivo pretende rever a experiência do primeiro ano de utilização de QT-IO no tratamento de CPNPC no contexto de vida real.

**Materiais e Métodos:** Este foi um estudo retrospectivo de doentes que iniciaram tratamento com QT-IO em primeira linha metastática de CPNPC no período compreendido entre Janeiro de 2021 e Janeiro de 2022 no IPOLFG.

Foram avaliadas características da população, do tumor, da extensão da doença, dos tratamentos realizados e a sua segurança e eficácia. Os dados foram inseridos e analisados em Microsoft® Excel®.

**Resultados:** No período referido houve um total de 21 doentes a realizar a combinação QT-IO. O tempo médio de administração de QT-IO até ao primeiro efeito adverso registado foi de 42 dias e a quase totalidade (91%, n=19) dos doentes apresentou algum efeito secundário. O efeito adverso mais frequente foi a anemia (38%, n=8), seguida de hipotiroidismo (24%, n=5). No caso das toxicidades não imuno-mediadas, a maioria dos casos foram de grau ≤2, excepto no caso das toxicidades hematológicas (anemia); no caso dos efeitos secundários atribuíveis à imunoterapia o mais frequente foi o hipotiroidismo, seguido de colite e nefrite. Cerca de metade (52%, n=10) teve necessidade de internamento para gestão das toxicidades e foi necessária a utilização de corticoterapia em 8 (42%) doentes. Durante o período observado, verificou-

EFEITO ADVERSO	QUALQUER GRAU N (%)	GRAU ≥3 N (%)
Anemia	8 (38)	6 (29)
Neutropénia	4 (19)	2 (10)
Diarreia	2 (10)	1 (5)
Vómitos	3 (14)	1 (5)
Neuropatia periférica	1 (5)	0
Mucosite	1 (5)	0
Lesão renal aguda	1 (5)	1 (5)
Pneumonite	1 (5)	1 (5)
Colite	4 (19)	4 (19)
Hepatite	1 (5)	0
Hipotiroidismo	5 (24)	0
Nefrite	3 (14)	3 (14)
Miosite	1 (5)	0

TRATAMENTO	n (%)
<b>Efeito adverso</b>	
Resolveu completamente	4 (21)
Resolveu parcialmente	10 (53)
Não resolveu	6 (32)
<b>Redução de dose</b>	4 (19)
<b>Descontinuação de tratamento</b>	10 (48)
Quimioterapia	1 (5)
Imunoterapia	0
Ambos	9 (43)
<b>Necessidade de corticoterapia</b>	8 (42)
<b>Necessidade de internamento</b>	10 (48)

-se na maioria dos doentes (57%, n=12) uma resposta à terapêutica (clínica ou imagiológica). Houve neste período 6 óbitos (29%), um dos quais atribuível a toxicidade terapêutica (por colite secundária a imunoterapia).

**Conclusões:** A utilização de fármacos em contexto de vida real tem perfis de toxicidade diferentes dos observados no contexto de ensaios clínicos. É assim fundamental conhecer o espectro de toxicidades possíveis destes fármacos e actuar de forma célere e multidisciplinar para permitir a utilização da combinação mais eficaz no tratamento desta doença.

**PO09 – Avaliação e melhoria da qualidade do seguimento dos utentes fumadores na USF Monte da Luz**

Joana Carreno<sup>1</sup>; Cláudia Camacho<sup>1</sup>; Petra Chaves<sup>1</sup>; Maria José Barroso<sup>1</sup>; Marta Fernandes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> USF Monte da Luz

**Palavras-chave:** tabaco, cuidados saúde primários, prevenção

**Enquadramento e Objectivos:** A USF Monte da Luz tem 1953 utentes codificados como fumadores, constituindo 12,59% da população da unidade (abaixo da média nacional (17%) segundo o inquérito nacional de saúde de 2019). No final do ano de 2021 objetivámos que os indicadores referentes ao tabaco (395 – Proporção de utentes com >= 15 anos, com registo de hábitos tabágicos a 3 anos, 397 – Proporção de fumadores com intervenção breve ou muito breve a 1 ano, 398 – Proporção de grávidas fumadoras com intervenção breve ou muito breve no 1.º Trimestre e 404 – Incidência anual de pessoas em abstinência tabágica a 12 meses) incluídos no Índice de Desempenho Global (IDG) estavam abaixo dos intervalos aceitáveis. Perante esta situação, propusemos o objetivo da melhoria dos mesmos durante o ano de 2022.

**Métodos:** Foi entregue a cada equipa de família a sua lista de utentes fumadores para estudo da mesma. Em fevereiro/2022 foi feita uma formação para toda a equipa sobre a intervenção breve e muito breve e como fazer o seu correto registo no SClínico. Para avaliação dos resultados foram utilizados os indicadores n.º 395, 397, 398 e 404. Em julho/2022 realizou-se nova auditoria, com apresentação dos resultados de maio/2022 e discussão de situações que pudessem estar a comprometer o desem-

penho das equipas assim como de novas estratégias para as ultrapassar.

**Discussão e Conclusão:** A intervenção breve e muito breve durante a consulta nos cuidados de saúde primários é fundamental, pela proximidade da equipa de família/utente com repercussão na prevenção de patologia e redução de morbimortalidade na sociedade. A formação dos profissionais de saúde nesta área é por vezes deficitária em comparação com outras patologias e o tempo limitado de consulta por utente contribui também para uma maior dificuldade na realização da intervenção ao utente e no registo clínico. Formações sobre entrevista motivacional, intervenção breve e muito breve e o correto registo das mesmas no Sclínico são uma estratégia para melhorar o seguimento da população fumadora. Com este trabalho constatou-se que no espaço de 7 meses foi possível aumentar significativamente o número de utentes fumadores submetidos a intervenção breve ou muito breve.

### **PO010 – Radiocirurgia robótica no tratamento do cancro do pulmão – Estádios I e II**

Marina Amorim<sup>1</sup>; Catarina Silva<sup>1</sup>; Osvaldo Carvalhosa<sup>1</sup>; Adelina Costa<sup>2</sup>; Cármen Calçada<sup>1,2</sup>; Joana Vale<sup>2</sup>; Fátima Rodrigues<sup>2</sup>; Paula Genésio<sup>2</sup>; Paula Costa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga; <sup>2</sup> Serviço de Radioterapia Júlio Teixeira SA – Instituto CUF, Porto.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança da radiocirurgia robótica no tratamento do cancro do pulmão em estádios I e II, em doentes não candidatos a cirurgia.

**Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu 6 doentes do sexo masculino com idades compreendidas entre 62-87 anos, com diagnóstico de carcinoma do pulmão – estádios I e II (4 casos e 2 casos, respetivamente), submetidos a radiocirurgia robótica com sistema Cyberknife© entre 2016 e 2022, na nossa Instituição. Três doentes tinham antecedentes patológicos de outras doenças neoplásicas, nomeadamente carcinoma renal, vesical e leucemia. Um doente foi previamente submetido a resseção atípica e 3 doentes foram submetidos a re-irradiação. As doses preconizadas variaram entre 45-60 Gy em 4-10 frações. A toxicidade foi avaliada de acordo com a escala CTCAE 5.0.

**Resultados:** A histologia mais frequente foi o adenocarcinoma (4) seguido de carcinoma de pequenas células (1)

e tumor neuroendócrino (1). A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 27 meses. 3 doentes apresentaram recidiva de doença (2 estadio II e 1 estadio I), tendo sido submetidos a re-irradiação com a mesma técnica. A mediana da sobrevida global foi de 33 meses. O tratamento foi bem tolerado, não se tendo verificado casos de toxicidade > 2.

**Conclusões:** A radiocirurgia robótica demonstrou-se uma estratégia de tratamento eficaz e segura nestes doentes. Os nossos resultados estão de acordo com a literatura, quando comparamos as taxas de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e tolerância ao tratamento. Esta técnica deve ser considerada como abordagem curativa em doentes idosos ou com comorbilidades que impossibilitem uma abordagem cirúrgica, bem como nos casos em que se torna necessária uma re-irradiação. Tal deve-se à sua elevada precisão, o que permite um tratamento ablativo com toxicidade mínima nos tecidos circundantes, que por vezes é limitante de dose e pode impossibilitar o tratamento de Radioterapia com outras técnicas.

**Dia 21/10 às 17.00H**

Moderadores: Alice Pego, Inês Antunes, Sara Raimundo

**PO11 – Derrame pleural maligno como preditor de pior prognóstico em doentes com carcinoma pulmonar de células não pequenas sob imunoterapia**

Pedro Magalhães Ferreira<sup>1</sup>; Mariana Serino<sup>1</sup>; Mariana Martins<sup>1</sup>; Catarina Cardoso<sup>1</sup>; Cláudia Freitas<sup>1,2</sup>; Catarina Sousa<sup>1</sup>; Vanessa Santos<sup>1</sup>; David Araújo<sup>1</sup>; Adriana Magalhães<sup>1</sup>; Hélder Novais-Bastos<sup>1,2,3</sup>; Venceslau Hespagnol<sup>1,2,3</sup>; Gabriela Fernandes<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João; <sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; <sup>3</sup> i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde

**Palavras-chave:** Adenocarcinoma, Carcinoma epidermoide, Derrame pleural maligno, Imunoterapia, Prognóstico

**Objectivos:** A metastização pleural com derrame pleural maligno (DPM) está classicamente associada a pior prognóstico e maior morbidade em doentes com Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas (CPCNP). Os locais de metastização são parte integrante de scores prognósticos por terem impacto negativo na sobrevivência de doentes sob imunoterapia (IT). Com este trabalho, o objetivo foi avaliar a presença de DPM enquanto marcador prognóstico em doentes com CPCNP sob IT.

**Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo doentes com o diagnóstico de CPCNP sob IT (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab) entre 2016 e 2020, num hospital terciário. Os testes T-Student ou Mann-Whitney foram aplicados para variáveis contínuas paramétricas ou não paramétricas, respetivamente. O teste qui-quadrado foi usado para comparar variáveis categóricas. A sobrevida foi analisada através de curva de Kaplan-Meier e comparada segundo teste log-rank. Através de regressão de Cox, foi feita a análise multivariada da amostra.

**Resultados:** Foram incluídos 184 doentes, dos quais 38,6% (n=71) com DPM ao início de IT; 77,5% do sexo masculino, com média de idades de 68,1±10,2 anos e 40,8% com ECOG-PS 0. A maioria (74,6%) tinha antecedentes de tabagismo ativo ou prévio. Dos 71 doentes com DPM, 62% (n=44) tinham um diagnóstico histológico de Adenocarcinoma. Um terço apresentava expressão de PD-L1 forte (≥50%) ao diagnóstico. O DPM observou-se mais comumente em doentes com maior número de locais

de metastização (p<0.001); a maioria (70,4%) apresentava ≥3 locais concomitantes (óssea, n=29; hepática, n=15; cerebral, n=7; suprarrenal, n=6). A IT foi maioritariamente iniciada em 2.ª linha ou subsequente, sendo a opção de 1.ª linha em 8 casos. Trinta e seis doentes (50,7%) foram tratados com Nivolumab, 19 (26,8%) com Pembrolizumab e 16 (22,5%) com Atezolizumab. A sobrevivência global mediana foi de 38 (IC95%, 30,9-45,1) semanas, sendo significativamente diferente para o grupo com metastização pleural (32 [IC95%, 21,2-42,8] semanas vs. 49 [IC95%, 33,3-64,7] semanas; p=0.011). Após análise multivariada ajustada para possíveis confundidores (idade, sexo, ECOG-PS, tabagismo, tipo de IT e linha de IT), a presença de DPM à data de início de IT manteve-se como preditor prognóstico negativo (HR 1,43 [IC95% 1,01-2,01], p=0.043).

**Conclusões:** A metastização pleural com DPM associa-se a pior prognóstico nos doentes com CPNPC submetidos a IT, realçando a necessidade de ponderar abordagens terapêuticas complementares ou específicas que potenciem a eficácia dos tratamentos.

**PO12 – Terapêutica de consolidação com durvalumab após quimiorradioterapia em doentes com CPNPC**

**– Estadio III irressecável – Experiência de um centro**  
Diana Pimenta<sup>1</sup>; Raquel Pereira<sup>1</sup>; Sara Simões<sup>1</sup>; Marta Silva<sup>1</sup>; Carlos Fardilha<sup>1</sup>; Paulo Costa<sup>1</sup>; Lurdes Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Braga

**Palavras-chave:** estadio III, durvalumab, quimiorradioterapia

**Introdução:** A imunoterapia com durvalumab melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado e irressecável com expressão de PD-L1 ≥ 1%, sem progressão após terapêutica combinada com quimioterapia e radioterapia (QTRT).

**Objetivos:** Caracterizar a amostra de doentes com neoplasia pulmonar em estadio localmente avançado, irressecável, submetidos a terapêutica combinada com quimioterapia e radioterapia (QT/RT) seguida de consolidação com Durvalumab, no período compreendido entre Março de 2020 a Março de 2022.

**Material e métodos:** Analisados os dados demográficos, duração do tratamento, efeitos adversos à terapêutica e os motivos para descontinuação de durvalumab nos doentes

tes com CPNPC em estadio III, no período compreendido entre 2020 e 2022.

**Resultados:** Identificaram-se 23 doentes com neoplasia pulmonar em estadio localmente avançado irressecável, que fizeram tratamento de QT/RT (n=8 estadio IIIA, n=11 estadio IIIB, n=4 estadio IIIC). Destes, 17 doentes expressavam PD-L1  $\geq$  1% (n=14 sexo masculino, n=3 sexo feminino), com média de idade de 67 anos. A maioria dos doentes apresentava ECOG 0 (n=7) e referiam passado com história de tabagismo (n=13). Relativamente ao sub-tipo histológico, a maioria dos doentes apresentava histologia não escamosa (n=10). O estadio IIIB foi o mais prevalente (n=8). A maioria dos doentes (n=12) realizou quimioterapia e radioterapia de forma concomitante; os restantes 5 doentes realizaram quimioterapia e radioterapia de forma sequencial. Desta amostra, foi implementado tratamento de consolidação com durvalumab em 13 doentes. Em 4 doentes o tratamento com durvalumab não foi iniciado pelos seguintes motivos: progressão na TAC após QT/RT; ECOG > 2; Pneumonite rádica. O tempo médio até ao início do tratamento de consolidação foi de 39 dias, com uma duração média de 10 meses de tratamento. Registou-se um caso de pneumonite imunomediada grau III, com necessidade de suspensão da terapêutica. Não se registou outros efeitos adversos. A progressão da doença durante o tratamento com imunoterapia foi o motivo para a descontinuação terapêutica em 4 doentes.

**Conclusão:** Apesar do curto intervalo de tempo estudado, verificamos boa tolerabilidade terapêutica ao durvalumab nesta amostra de doentes. Tendo por base os resultados do estudo PACIFIC espera-se melhoria da sobrevida destes doentes, pelo que se impõe a continuidade deste estudo.

## PO13 – Fatores de prognóstico no derrame pleural maligno em doentes com cancro do pulmão:

### Um caminho para a personalização

Beatriz Albuquerque<sup>1</sup>; Luís Miguel Albuquerque<sup>2</sup>; Maria Joana Pereira<sup>2</sup>; Lurdes Ferreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escola de Medicina Universidade do Minho; <sup>2</sup> Hospital de Braga

**Palavras-chave:** Derrame Pleural Maligno, Cancro do Pulmão

**Introdução:** O derrame pleural maligno (DPM) constitui um fator de mau prognóstico, com uma sobrevivência média global de 5,5 meses para doentes com cancro do

pulmão (CP). De acordo com a literatura, os modelos preditivos de sobrevivência validados não são específicos para o CP.

**Objetivos:** Avaliar o valor prognóstico dos sistemas de *score* de sobrevivência: Modified Glasgow prognosis score (mGPS), LENT e PROMISE, assim como de variáveis não incluídas nesses *scores*, em doentes diagnosticados com DPM e CP.

**Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo e observacional numa coorte de doentes de um hospital central, com diagnóstico de CP e DPM, nos últimos 7 anos. Foi utilizado o modelo de *Kaplan-Meier* para análise de sobrevivência e teste *Log Rank* para comparação entre grupos. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para análise de sobrevivência uni e multivariada. Valores de  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Resultados:** Foram incluídos 60 doentes com uma mediana de idade de 67 anos, sendo 51,7% do género masculino. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente (n=57, 95,0%). Dos 3 *scores* avaliados, o *score* LENT foi aquele que apresentou uma maior capacidade discriminativa [área sob a curva de ROC: 0,807 (IC 95% 0,68-0,94)], quando comparado com o *score* PROMISE [0,639 (IC 95% 0,34-0,94)] e mGPS [0,642 (IC 95% 0,36-0,92)]. As variáveis analisadas no modelo multivariado e que tiveram impacto significativo na sobrevivência encontram-se elencadas na Tabela 1.

Tabela 1. Análise de sobrevivência: regressão multivariada de Cox.

Variável	$\beta$	SE	p-value	HR	IC 95% HR
ECOG PS	,935	,358	,009	2,548	1,262 – 5,143
Caquexia	1,710	,501	<,001	5,531	2,070 – 14,775
NLR sérico	,758	,339	,025	2,135	1,099 – 4,146
Metástases à distância	,781	,315	,013	2,184	1,178 – 4,049
Tx sistémico	-,942	,432	,029	,390	,167 – ,908
Nº toracocenteses evacuadoras	-,190	,347	<,001	,304	,154 – ,600

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio; Tx: Tratamento.

**Conclusões:** O *score* LENT revelou-se, em relação ao mGPS e ao *score* PROMISE, uma melhor ferramenta prognóstica a ser utilizada nos doentes com diagnóstico de CP e DPM. Para além do NLR sérico e do ECOG PS, fatores de preditivos já incluídos no *score* LENT, o nosso estudo demonstrou que a caquexia e a existência de metástases à distância indicaram um pior prognóstico, enquanto que a realização de tratamento sistémico e um número de toracocenteses evacuadoras >2 revelaram-se fatores independentes de melhor prognóstico.

## PO14 – Hora de ter uma nova perspectiva no cuidado dos doentes jovens com cancro do pulmão?

### Um estudo retrospectivo

Andreína Vasconcelos<sup>1</sup>; Daniel Coutinho<sup>2</sup>; Margarida Dias<sup>2</sup>; Eloisa Silva<sup>2</sup>; Sergio Campainha<sup>2</sup>; Ana Barroso<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Hospitalar do Baixo Vouga; <sup>2</sup> Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos (UMTT), Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia-Espinho

**Objectivos:** Os avanços no tratamento do cancro do pulmão (CP) de não pequenas células (CPNPC) metastático nas últimas duas décadas com terapêuticas-alvo (inibidores de tirosina-quinase, TKI) e imunoterapia (IO), têm contribuído para melhorar a sobrevida dos doentes. Cerca de 40% dos doentes com CP recorrem ao SU pelo menos uma vez durante o curso da doença e em 63% implicam internamento hospitalar. Porém, quando necessitam de suporte invasivo, os médicos têm dificuldade em decidir qual o nível de investimento [admitir ou não numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)], sobretudo nos doentes jovens. Este trabalho tem como objetivo analisar a sobrevida global (Osm) dos doentes jovens e nos diferentes subgrupos; compreender melhor a evolução da doença para repensar os critérios de admissão em UCI.

**Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo de doentes com CPNPC, idade <50 anos, acompanhados na Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos de um hospital terciário de 11/2016-09/2021. Analisadas as características demográficas, clínicas, tumorais e a Osm (tempo entre o diagnóstico e o óbito/última visita hospitalar).

**Resultados:** Identificados 44 doentes (1 com 2 neoplasias síncronas) com idade mediana de 45 anos, dos quais 52% eram do sexo masculino (n=23) e 75% tinham história de tabagismo (n=33). Ao diagnóstico, 84.1% com ECOG≤1 (n=37) e 68% encontravam-se em estágio IV (n=30). O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais identificado (n=34, 75%) e em 28.9% a expressão de PD-L1 foi ≥50% (n=13). Em 15 neoplasias não foram identificadas alterações moleculares; em 3 foram identificadas 2 alterações concomitantes e numa 3 alterações concomitantes, perfazendo um total de 35 alterações moleculares em 29 doentes. De acordo com as terapêuticas-alvo disponíveis, 69.0% dos doentes (n=20) eram passíveis de tratamento. A OSm foi de 11.2 meses (mínimo 1.3 meses, máximo 59.1 meses). Nos estádios não metastáticos (I-III) a OSm

foi de 24 meses; no estágio metastático (IV) foi 9,2 meses mas de 20 meses (n=22) para os que receberam algum tratamento. Considerando o tratamento de primeira linha, a OSm dos doentes tratados com TKI (n=7) foi 39 meses, com IO (n=5) 48 meses e com quimioterapia (n=10) 7.3 meses.

**Conclusões:** Embora se considere que os doentes com CP apresentam um pior prognóstico em UCI (vs. doentes com outras neoplasias), alguns estudos sugerem taxas de mortalidade semelhantes. Com as novas opções terapêuticas verificou-se um aumento sustentado da sobrevida global, inclusive nos estádios avançados (neste caso, quase 2 anos nos que receberam algum tratamento, 3-4 anos se tratados com TKI/IO). Isto revela a importância da caracterização molecular sistemática dos tumores, do desenvolvimento de terapêuticas-alvo e reforça que existe um grupo de doentes com resposta sustentada à IO. Assim, a admissão na UCI não deve ser recusada tendo por base apenas o diagnóstico e/ou estadiamento. A decisão é complexa e deve envolver pneumologistas/oncologistas, intensivistas e o doente.

## PO15 – Análise genómica de preditores de resposta à quimioterapia e/ou imunoterapia no CPNPC

Filipa Jesus<sup>1</sup>; Joana Arana Ribeiro<sup>1</sup>; Mariana Tavares<sup>1</sup>; Élin Almeida<sup>1</sup>; Gonçalo Samouco<sup>1</sup>; Marcos Oliveira<sup>1</sup>; Luís Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade Local de Saúde da Guarda

**Palavras-chave:** CPNPC, Mutações-alvo, Preditores de resposta

**Objectivos:** As mutações genéticas desempenham um papel importante na oncogénese do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC). Por este motivo, têm surgido várias terapêuticas-alvo para estas mutações, que conferem uma maior sobrevida. Apesar disto, há várias mutações identificadas sem terapêutica-alvo, cujo significado clínico é incerto, pelo que o *standard of care* nestes doentes continua a ser a quimioterapia (QT) e/ou imunoterapia (IT).

O objetivo do nosso trabalho foi analisar o papel das mutações sem terapêutica-alvo na resposta à QT e/ou IT, nomeadamente na sobrevida.

**Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo, de doentes seguidos em Consulta de Pneumologia Oncológica da ULS da Guarda. Incluídos doentes com CPNPC, de es-

tádios III e IV, que realizaram *Next-generation sequencing* (NGS). Excluídos doentes que não realizaram NGS ou nos quais foi identificada uma mutação-alvo de terapêutica disponível.

Realizada análise de sobrevivência para comparação entre as diferentes mutações e os doentes sem mutações identificadas.

**Resultados:** Foram selecionados 32 doentes, na sua maioria homens (81,3%), com idade média de 67,7±8,5 anos. O *Performance Status* era de 0 em 50% dos doentes e 1 nos restantes. 77,4% tinham exposição prévia ou atual a tabaco.

Relativamente aos subtipos histológicos 59,4% era adenocarcinoma, 34,4% epidermóide e 6,3% outros subtipos. Em termos de estadiamento, 11,8% encontrava-se à data de diagnóstico no estadiamento IIIA, 14,7% no IIIB, 15,6% no IIIC, 26,5% no IVA e 26,5% no IVB. 34,5% tinha expressão de PD-L1 acima dos 50%. No que diz respeito ao *status* mutacional, 10 doentes (31,3%) realizaram NGS não tendo sido identificada qualquer tipo de mutação, enquanto nos restantes foi identificada uma mutação (sem terapêutica alvo disponível). Em termos de genes mutados, os mais frequentes foram o KRAS (em 25,0%), seguido do TP53 (12,5%) e PIK3CA (12,5%). Foram também identificadas mutações nos genes BRAF (6,3%) e EGFR (3,1%), em localizações sem alvos de terapêutica, e ainda mutações no CCND1 (3,1%), MAP2KI (3,1%) e HER2 (3,1%).

Em termos de terapêutica efetuada, 52,9% cumpriram QT, 17,6% QT e IT e 23,5% realizaram IT.

A sobrevida média foi de 55,3 meses. A taxa de sobrevida após o diagnóstico aos 6 meses foi de 83,9%, ao 1 ano 64,0% e aos 2 anos 4,8%. Ocorreu progressão em 58,8% dos doentes, com tempo médio até à progressão de 37,2 semanas.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sobrevida entre os doentes com e sem mutações identificadas. O mesmo se verificou entre os diferentes genes mutados, na sobrevivência e no risco de progressão.

**Conclusões:** As mutações identificadas na nossa amostra não parecem conferir valor prognóstico na resposta à QT e/ou à IT, uma vez que não foram identificadas diferenças na sobrevida nem no risco de progressão. Assim sendo, é fundamental a pesquisa contínua de terapêuticas alvo para as mutações identificadas de forma a melhorar a sobrevivência dos doentes com CPNPC.

### PO16 – Consolidação com durvalumab após quimiorradioterapia concomitante – A experiência de um centro

Teresa Fraga<sup>1</sup>; Inês Gomes<sup>1</sup>; Cecília Caramujo<sup>1</sup>; Rita Félix<sup>1</sup>; Isabel Domingues<sup>1</sup>; Emanuel Jesus<sup>1</sup>; Gabriela Sousa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil

**Palavras-chave:** Durvalumab, Cancro do pulmão não pequenas células, Estádio III irressecável

**Objectivos:** Avaliação da eficácia e segurança do tratamento de consolidação com durvalumab em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células estágio III irressecável.

**Materiais e Métodos:** Análise retrospectiva, unicêntrica, que incluiu doentes com cancro do pulmão de não pequenas células estágio III irressecável e com expressão de PD-L1 que iniciaram tratamento de consolidação com durvalumab (10mg/Kg de 2/2 semanas) após término de quimiorradioterapia concomitante (cQTRT). O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS). Os objetivos secundários foram a descrição da caracterização histológica, expressão PD-L1 ( $\geq 50\%$  vs  $< 50\%$ ), locais de progressão, existência de mutações ativadoras e toxicidades.

**Resultados:** Foram analisados 11 doentes, dos quais oito apresentavam carcinomas do tipo não-escamoso e três com histologia do tipo escamoso. Com uma mediana de *follow-up* de 24 meses, cinco doentes apresentaram progressão de doença, mais frequentemente a nível cerebral ( $n=3$ ). A PFS mediana desde o início do tratamento com Durvalumab foi de 18,9 meses [IC 95%, 12-25,7]. Nos doentes com PD-L1  $\geq 50\%$ , a PFS foi 18,6 meses vs 18,1 meses se PD-L1  $< 50\%$ , sem significância estatística ( $p=0,7$ ). Para os doentes com mutações ativadoras a PFS foi de 20,7 meses vs 13,3 meses nos doentes sem mutações identificadas, sem significância estatística ( $p=0,3$ ). Em três dos cinco doentes com progressão de doença foi encontrada a translocação do gene ALK ( $n=2$ ) com progressão a nível cerebral e ósseo após 2 e 22 meses do início da consolidação, respetivamente. Nos restantes dois doentes, foram encontradas mutações EGFR ( $n=1$ ) e KRAS ( $n=1$ ), com os doentes a progredirem com metastização cerebral após 6 meses e 23 meses, respectivamente. Todos os doentes permanecem vivos à data desta análise. Relativamente a toxicidades, em dois doentes ocorreram pneumonites grau 1 e 3 (CTCAE v.5) e um doente experienciou toxicidade gastrointestinal grau 2 (CTCAE v.5). Em dois



casos foi necessária a suspensão definitiva do tratamento, com necessidade de corticoterapia prolongada e necessidade de gestão em internamento.

**Conclusões:** Apesar do tamanho amostral, esta análise de mundo real é congruente com o benefício demonstrado pela utilização do tratamento de consolidação com durvalumab nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células estágio III irressecável com expressão PD-L1. Vemos igualmente a importância da gestão de toxicidades que podem limitar o tratamento.

#### **PO17 – Osimertinib como 1.ª linha de tratamento em CPNPCM com mutações do EGFR**

Sofia Castro<sup>1</sup>; Mariana Argel<sup>2</sup>; Ana Figueiredo<sup>3</sup>; Alice Pego<sup>3</sup>; Fernando Barata<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S. Pneumologia, CH Baixo Vouga; <sup>2</sup> S. Pneumologia, CH Tondela-Viseu; <sup>3</sup> S. Pneumologia, CHUC

**Palavras-chave:** Carcinoma pulmonar não pequenas células, EGFR, Osimertinib

**Introdução:** O uso de terapêuticas alvo em doentes com carcinoma pulmonar não pequenas células localmente avançado ou metastático (CPNPCm) com alterações moleculares específicas tem demonstrado resultados superiores relativamente à quimioterapia. Em 2018 o Osimertinib foi aprovado neste tipo de tumores como terapêutica de 1.ª linha quando na presença de mutações ativadoras do EGFR ou da mutação T790M.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia do Osimertinib em 1.ª linha terapêutica em doentes fora de ensaio clínico com CPNPCm e mutações ativadoras do EGFR.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo que incluiu doentes seguidos na consulta externa da pneumologia oncológica do CHUC com CPNPCm e que iniciaram osimertinib em 1.ª linha desde o ano de 2020. Foram avaliadas características demográficas, clínicas e tumorais. Foi avaliada a resposta dos doentes dividindo-os em resposta completa, resposta parcial e estabilidade.

**Resultados:** Vinte e um doentes iniciaram osimertinib em 1.ª linha. Os doentes com CPNPCm que iniciaram osimertinib em 1.ª linha eram maioritariamente do sexo feminino (76%), não fumadores e com ECOG ≤ 1. Apenas se verificou a ocorrência de um óbito. Relativamente às respostas dos doentes ao fármaco, constatamos que 52% apresentam resposta parcial, 43% encontram-se estáveis e apenas 5% progrediram.

**Conclusão:** O Osimertinib é um fármaco com bons resultados na nossa prática clínica, tendo trazido uma nova esperança aos doentes com CPNPCM com mutações do EGFR.

#### **PO18 – Experiência com lorlatinib – Uma nova realidade para o CPNPC do pulmão ALK positivo com metastização cerebral**

Sofia Castro<sup>1</sup>; Mariana Argel<sup>2</sup>; Ana Figueiredo<sup>3</sup>; Alice Pego<sup>3</sup>; Fernando Barata<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S. Pneumologia, CH Baixo Vouga; <sup>2</sup> S. Pneumologia, CH Tondela-Viseu; <sup>3</sup> S. Pneumologia, CHUC

**Palavras-chave:** ALK, Lorlatinib, CPNPC, Metastização Cerebral

**Introdução:** Atualmente, no âmbito da Medicina de Precisão, a descoberta de alvos moleculares, responsáveis pelo aparecimento e progressão tumorais, permitiu desenvolver terapias específicas dirigidas a esses marcadores, levando a um melhor tratamento em doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Esta opção terapêutica tem vindo a crescer como tratamento de primeira linha com resultados revolucionários. A descoberta de mutações e rearranjos capazes de modulação pelos inibidores da tirosina cinase alterou o paradigma de tratamento do CPNPC. Um exemplo é o inibidor altamente seletivo de terceira geração ALK.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia do Lorlatinib no tratamento do doente com CPNPC avançado, ALK positivo, com metastização cerebral.

**Métodos:** Análise retrospectiva dos dados clínicos dos doentes com CPNPC, estadio avançado e metastização cerebral, com rearranjo ou fusão ALK, tratados com Lorlatinib na Unidade de Pneumologia Oncológica do CHUC.

**Resultados:** Foram incluídos 10 pacientes, com uma idade média de 58 anos (mínimo 45, máximo 71), 60% (n = 6) mulheres, 70% (n = 7) não fumadores, 60% (n = 6) com um performance status (PS) de 1, e 40% (n = 4) de 0. No momento do diagnóstico, todos os pacientes (n = 10) encontravam-se no estadio IV da doença. O osso e o pulmão eram os locais mais comuns de metastização. A maioria dos doentes, 60% (n = 6), realizaram Lorlatinib como terceira linha de tratamento. Estes cumpriram crizotinib em primeira linha e um TKI de segunda geração (ceritinib ou alectinib) em segunda linha. O tempo médio de tratamento com Lorlatinib foi de 29 meses (mínimo 5,

máximo 71). Quanto à resposta à terapia, constatámos um controlo da doença em 70% (n=7) dos doentes e progressão em 30% (n=3). Praticamente todos os doentes manifestaram hipercolesterolemia, alguns com hipertrigliceridemia controladas com terapêutica. Três doentes manifestaram efeitos secundários neurocognitivos com necessidade de redução e mesmo suspensão.

**Conclusões:** A experiência da nossa Unidade de Cuidados de Saúde é semelhante aos dados de outros estudos, salientando a importância do Lorlatinib no tratamento personalizado do CPNPC ALK positivo pela sua robusta eficácia anti tumoral, juntamente com a eficácia de ação no sistema nervoso central.

### **PO19 – O tratamento de re-irradiação com imunoterapia no tratamento da recidiva de cancro do pulmão não pequenas células: A propósito de um caso clínico.**

Sara Simões<sup>1</sup>; Sofia Ramos<sup>1</sup>; Osvaldo Carvalhosa<sup>2</sup>; Catarina Silva<sup>2</sup>; Marina Amorim<sup>2</sup>; Carlos Fardilha<sup>2</sup>; Lurdes Ferreira<sup>2</sup>; Paulo Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Braga

**Palavras-chave:** imunoterapia, re-irradiação, cancro do pulmão não pequenas células

**Objectivo:** A recorrência locorregional ocorre em 10 a 30% dos casos de cancro do pulmão de não pequenas células após tratamento radical com radioterapia em concomitância com quimioterapia (QTRT). A re-irradiação apresenta um desafio terapêutico para os radioncologistas, existindo pouco consenso acerca das doses otimizadas ou das doses máximas cumulativas aceitáveis para os órgãos críticos. Além disso, o papel da re-irradiação na era da imunoterapia ainda não está bem definido.

**Materiais e Métodos:** Descrição do caso clínico de um doente com recidiva locorregional de cancro de pulmão de não pequenas células submetido a tratamento radical de re-irradiação em concomitância com pembrolizumab.

**Resultados:** Homem de 50 anos, com antecedentes de DPOC, tem o diagnóstico em 2019 de adenocarcinoma do lobo inferior do pulmão esquerdo (cT2N3M0). Submetido a radioterapia, com técnica de Intensidade Modulada (IMRT), na dose total de 70 Gy, com fracionamento de 2 Gy/dia, 5x/semana, em concomitância com carboplatina e paclitaxel, tendo terminado em agosto de 2019. Na data da alta com ausência de toxicidades relevantes relacionadas com o tratamento, com exceção de disfaça G1.

Após um período de cerca de 9 meses, por progressão locorregional da doença, iniciou terapêutica de primeira linha com pembrolizumab em Maio de 2020 por expressão de PDL-1 superior a 50%. O doente manteve-se em seguimento nas consultas de pneumologia oncológica, com realização de exames imagiológicos periódicos, mantendo-se assintomático e ECOG 0, com doença estabilizada por cerca de 19 meses, ao fim dos quais se verifica agravamento local da doença. Assim, em consulta de grupo multidisciplinar, foi proposto para tratamento de re-irradiação e manutenção da imunoterapia. Terminou re-irradiação torácica com IMRT em janeiro de 2022, na dose total de 60 Gy, fracionamento de 2 Gy/dia, em 30 frações, 5x/semana, e manteve-se com imunoterapia estando no 38 ° ciclo até à data. Tem feito exames imagiológicos de seguimento, como TAC torácica e PET-TC onde não se têm identificado imagens de captação significativas compatíveis com patologia neoplásica em progressão. O doente apresenta-se com ECOG 1, com exacerbações da DPOC, necessidade de antibioterapia e ciclos de corticoide de curta duração.

**Conclusões:** Após o tratamento de QTRT de cancro de pulmão de não pequenas células e na recorrência da doença, os doentes frequentemente apresentam-se com doença não ressecável e o tratamento sistémico isolado, geralmente, resulta em resultados sub-ótimos. Assim, a reirradiação surge como uma estratégia com o objetivo de controlo a longo termo. Este relato apresenta um doente que obteve uma boa resposta clínica e imagiológica após tratamento de re-irradiação, sem evidência até à data de recidiva clínica ou imagiológica num período que conta com cerca de 8 meses de seguimento desde o término da radioterapia. Assim, este caso ilustra a eficácia da QTRT e re-irradiação em concomitância com imunoterapia nestes doentes.

### **PO20 – À procura da mutação EGFR**

Francisco Neri<sup>1</sup>; Nídia Caires<sup>1</sup>; Telma Lopes<sup>1</sup>; Margarida Felizardo<sup>1</sup>; Filipa Todo Bom<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Beatriz Ângelo

**Palavras-chave:** EGFR, terapêutica target

**Introdução:** As mutações do EGFR são das mutações mais identificadas no cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Este subtipo molecular tem à sua disposição terapêutica *target* com inibidor da tirosina cinase

(TKI) em 1.ª linha. Apresenta-se um caso clínico em que as características clínicas e o subtipo histológico sugeriram *ab initio* a presença da mutação, mas a sua identificação foi laboriosa e tardia.

**Caso Clínico:** Género feminino, 61 anos, não fumadora. Recorreu ao SU do HBA em março 2020 por quadro com cinco dias de evolução de cansaço/dispneia para médios esforços, tosse seca e toracalgia direita pleurítica. Realizou TC de tórax que demonstrou lesão nodular 27x36x33mm no lobo superior direito (LSD), com colapso do mesmo lobo; derrame pleural homolateral e múltiplas lesões metastáticas bilaterais. A broncofibroscopia evidenciou alargamento do esporão do LSD e as biópsias confirmaram tratar-se de um adenocarcinoma (ADC) de origem pulmonar (TTF1+, CK20 e p40-); expressão de PDL-1 0%. Citologia do líquido pleural (LP) também foi positiva para ADC TTF1+. O material das biópsias e do LP foi insuficiente para estudo molecular. A cintigrafia óssea demonstrou múltiplas lesões secundárias e o restante estadiamento nomeadamente do SNC foi negativo. Em abril 2020 por agravamento do derrame pleural, repetiu toracocentese e foi enviado LP para NGS, que não demonstrou evidência de mutações. O estudo mutacional em biópsia líquida também foi negativo.

Iniciou em abril de 2020 terapêutica de 1.ª linha com quimioterapia; em outubro 2020 houve franco agravamento do *performance status* com progressão a nível ósseo. Realizou nova biópsia, desta vez a nível ósseo, que confirmou o diagnóstico histológico mas cuja pesquisa de mutações foi inconclusiva. Foi proposta para terapêutica de 2.ª linha com quimioterapia, que cumpriu até janeiro 2021. Em abril 2021 nova progressão clínica e imagiológica, a nível ganglionar mediastínico, pulmonar e do SNC. Foi submetida a radioterapia holocraneana e realizado ecoendoscopia brônquica. As citologias dos gânglios foram posteriormente enviadas para estudo molecular e foi identificada a mutação no exão 21 do gene EGFR.

Iniciou osimertinib em junho 2021, veio a falecer cinco meses depois por complicações cardiovasculares.

**Conclusão:** Este caso ilustra a importância da persistência na pesquisa de mutações num ADC do pulmão, nomeadamente ao diagnóstico e/ou à progressão. O facto de se tratar de uma doente de género feminino, não fumadora com o subtipo de ADC sugeriam a presença de uma mutação, que foi persistentemente procurada, mas apenas encontrada doze meses após o diagnóstico. Evidenciamos a dificuldade da sua identificação, nomeadamente em

biópsia líquida e na biópsia óssea. A identificação da mutação EGFR não demonstrou, neste caso, impacto na sobrevivência, contrariamente aos doentes mutados que fazem terapêutica dirigida nas 1.ª/2.ª linhas.

### PO21 – Uma vertigem com desfecho fatal

Ana Rita Peixoto Pedroso<sup>1,2</sup>; Ana Luísa Vasconcelos<sup>2</sup>; Luísa Neves Silva<sup>2</sup>; Marta Carvalho Silva<sup>2</sup>; Joana Vieira Naia<sup>2</sup>; Diana Pimenta<sup>2</sup>; Ana Luísa Vieira<sup>2</sup>; Lurdes Ferreira<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Hospital de Braga

**Introdução:** O adenocarcinoma é o subtipo de neoplasia do pulmão mais comumente diagnosticado em homens com idade inferior a 50 anos. Cerca de 10% dos doentes com doença em estadiado avançado têm metástases cerebrais ao diagnóstico e 30% desenvolve doença metastática cerebral durante o seguimento.

O tratamento recomendado passa por excisão das lesões e/ou, em situações de inoperabilidade, por realização de radioterapia.

**Caso clínico:** Homem de 46 anos, sem antecedentes patológicos de relevo à exceção de hábitos tabágicos (20 UMA). Recorre ao serviço de urgência (SU) por vertigem rotatória, com duração de 2-3 minutos, que ocorria com a rotação do pescoço ou com o levantar, com 2 semanas de evolução, não sabendo especificar se o início teria sido súbito ou progressivo. Adicionalmente tinha náuseas, mas sem vômitos. Na semana anterior à vinda ao SU com cefaleia occipital e cervical, que agravava com os movimentos e com a manobra de Valsalva. Relatava, ainda, astenia. Negava diplopia, alteração da voz, alteração da linguagem, perda de força dos membros ou alteração da sensibilidade. À admissão, sonolento, globalmente lentificado, com nistagmo horizontal, tremor de intenção e reflexo cutâneo-plantar extensor à direita. Realizou tomografia computadorizada (TC) de crânio que evidenciou “lesões ocupando espaço com maior expressão frontal à direita; e cerebelosas esquerdas, captantes, com edema; sinais de hidrocefalia obstrutiva, com exsudação transependimária” e TC toraco-abdomino-pélvica que mostrou “nódulo com atenuação de partes moles e sem calcificações, irregular, medindo cerca de 1,9 cm na vertente posterior do segmento apicoposterior do lobo superior esquerdo”, ficando, por isso, internado para estudo.

Realizada biópsia transtorácica que permitiu o diagnóstico de um adenocarcinoma sem fenótipo pulmonar típico,

sem expressão de PDL1 e NGS sem mutações preditoras de resposta.

Iniciou corticoterapia e realizou 12 sessões de radioterapia holocraniana (dose 10Gy/5sessões + 21Gy/7sessões sobre o conteúdo craniano), com melhoria clínica, mas sem melhoria imagiológica significativa das lesões ou do edema associado.

O caso foi discutido em reunião de grupo, tendo-se optado pela quimioterapia com carboplatino + pemetrexed.

O doente acabou por falecer 6 semanas após o diagnóstico.

**Discussão:** A mediana de sobrevida em doentes com metástases cerebrais varia entre 3 e 47 meses. A descrição deste caso pretende realçar o surgimento de sintomas neurológicos relacionados com metastização cerebral em doentes com neoplasia pulmonar sem sintomas respiratórios.

### **PO22 – Hipovisão e neoplasia pulmonar: sintoma a valorizar**

Ana Rita Peixoto Pedroso<sup>1</sup>; Joana Vieira Naia<sup>1</sup>; Marta Carvalho Silva<sup>1</sup>; Diana Pimenta<sup>1</sup>; João Cruz<sup>1</sup>; Ana Luísa Vieira<sup>1</sup>; Lurdes Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Braga

**Introdução:** A metástase da coróide é a neoplasia intraocular mais comum, sendo que os carcinomas da mama e do pulmão (20-27%) são os mais frequentemente associados.

A apresentação típica passa pela diminuição da acuidade visual.

O diagnóstico assenta, principalmente, na história de neoplasia ou de doença sistémica, adjuvando-se com os achados clínicos do exame oftalmológico.

Após a confirmação desta entidade, pode optar-se pela quimioterapia, embora a sua eficácia seja limitada, ou pela radioterapia, sobretudo, se metástases uveais múltiplas ou únicas resistentes. A enucleação está reservada apenas para a dor não controlada, glaucoma secundário ou cegueira.

**Descrição do caso:** Homem de 47 anos, fumador (20 UMA), com antecedentes de adenocarcinoma pulmonar cT3N3M1b (estadio IVB, com metastização cerebral, óssea e ganglionar).

Recorreu ao serviço de urgência por dispneia para pequenos esforços, febre, tosse com expectoração difícil de exteriorizar e toracalgia com cerca de 5 dias de evolução.

À admissão, taquicárdico (FC 112bpm) e com sibilos e ronos na auscultação pulmonar. Realizou tomografia computadorizada torácica que revelou "...persistência de TEP... aparecimento de dois focos de consolidação, com halo "em vidro despolido"...", tendo sido internado no serviço de Pneumologia para estudo.

Durante o internamento, referiu diminuição da acuidade visual à direita associada a visão turva. Observado por Oftalmologia, que constatou hemovítreo à direita, impossibilitando a avaliação do fundo ocular. Realizou ecografia ao olho direito que demonstrou "massa infiltrativa subretiniana inferior com hemovítreo" e uma ressonância magnética crânio-encefálica que confirmou "descolamento da retina direita por provável metastização na coróide" e progressão da metastização cerebral. Neste contexto, foi discutido em consulta de grupo oncológico e iniciou radioterapia holocraneana com inclusão do olho direito, que cumpriu durante 14 dias (dose 30Gy, com fracionamento 3 Gy/dia, 5 sessões semanais), com melhoria sintomática.

**Discussão:** As perturbações da visão devido a lesões metastáticas acarretam um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. Destaca-se, ainda, o mau prognóstico associado a metástases coroideias, dado que o tempo médio de sobrevida é de cerca de 7 meses.

A descrição deste caso tem como principal objetivo salientar a necessidade de valorização de todas as queixas dos doentes com processos neoplásicos tão disseminados, dado que podem constituir um novo local de metastização.

### **PO23 – Resposta tumoral mantida após suspensão de pembrolizumab por toxicidade medular, a propósito de um caso clínico**

Diana Pimenta<sup>1</sup>; Maria João Araújo<sup>1</sup>; Beatriz Fernandes<sup>1</sup>; Lurdes Ferreira<sup>1</sup>; Herlander Marques<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Braga

**Palavras-chave:** pembrolizumab, toxicidade hematológica, resposta tumoral

**Introdução:** O pembrolizumab pode associar-se a um espectro de eventos adversos imuno-relacionados que podem envolver diferentes órgãos. As toxicidades hematológicas são eventos adversos raros, mas clinicamente graves e potencialmente fatais. Doentes que suspendem

a imunoterapia devido a efeitos adversos podem ter excelentes resultados a longo prazo.

**Descrição do caso:** Doente de 64 anos, do género feminino, com diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar estadio IV (cT4N3M1a), com expressão de PD-L1 >50% e ausência de mutações alvo, em junho/2017. Iniciado tratamento com pembrolizumab em setembro/2017. Após 3 ciclos de tratamento, verificou-se melhoria clínica e resposta parcial (RECIST1.1); sem registo de eventos adversos. Em dezembro/2018 iniciou queixas de astenia. Analiticamente apresentava hemoglobina (Hb) de 7,9g/dl. Uma semana após, apresentou agravamento da anemia (Hb 5,6g/dl) e leucopenia (3400/L). Após realizar estudo analítico exaustivo foi levantada a suspeita de toxicidade hematológica e interrompido o tratamento com pembrolizumab em dezembro/2018 (após completar 19 ciclos de tratamento). Realizada PET em janeiro de 2019 que sugeria regressão da doença maligna hipermetabólica pulmonar e ganglionar mas com aumento difuso da captação a nível da medula óssea e baço. Realizado mielograma e biópsia óssea que revelou “medula óssea acentuadamente hiperclular, á custa do componente eritroide que demonstra acentuada diminuição da sua maturação e fibrose medular (grau 2)”. A imunofenotipagem por citometria de fluxo do aspirado medular e estudo genético com FISH não detetou alterações respeitantes às síndromes mielodisplásicas. Após esta investigação foi excluído o diagnóstico de síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo e assumida toxicidade hematológica secundária ao pembrolizumab, que reverteu após suspensão do fármaco. A doente manteve necessidade de transfusões de glóbulos rubros até fevereiro de 2019, tendo revertido a Hb para o valor basal após 3 meses de suspensão de pembrolizumab. Manteve-se em vigilância clínica e imagiológica desde essa data. Em Junho de 2022 mantinha-se assintomática. Realizou TAC de reavaliação com evidencia de doença estável.

**Conclusão:** Este caso clínico pretende transmitir duas mensagens importantes: por um lado acautelar para a toxicidade medular secundária ao tratamento com pembrolizumab, que neste caso, apesar de grave resolveu após suspensão do fármaco. Por outro lado, a resposta prolongada à imunoterapia, explanada através da estabilidade clínica e imagiológica desta doente, que se mantém sem evidência de progressão da doença neoplásica, após 3,5 anos de suspensão do tratamento.

#### **PO24 – Adenocarcinoma do pulmão KRAS mutado, um caso de sucesso e uma mutação (não) alvo**

Ana Rita Freitas<sup>1</sup>; Andreia Chaves<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

**Palavras-chave:** mutação KRAS, imunoterapia, adenocarcinoma

**Descrição do caso:** Sexo feminino, 54 anos, ECOG PS 1, antecedentes de carcinoma espino-celular do colo do útero, HTA, hipotireoidismo, DPOC e fumadora (carga tabágica 45 UMA), medicada com levotiroxina e amlodipina/valsartan. Seguida em consulta de oncologia desde agosto 2012 por adenocarcinoma do pulmão cujo estadiamento por TC-TAP, RM-CE e PET-FDG mostrou tratar-se um estadio IVA (nódulo no lobo superior esquerdo, nódulos contralaterais, adenopatias hilares). Iniciou duplete com sal de platino e pemetrexed (6 ciclos) com resposta parcial e sem efeitos adversos graves. O estudo mutacional revelou deleção no exão 19 do gene EGFR e iniciou erlotinib de manutenção (150mg/dia) em fevereiro 2013, com doença estável. Em março 2017 foi internada por alterações na fala e marcha, e uma TC-CE mostrou uma volumosa lesão expansiva subcortical frontal esquerda, conteúdo quisto-necrótico (45x55mm). Foi submetida a craniotomia frontal esquerda com excisão da lesão, cuja biópsia mostrou uma metástase cerebral de adenocarcinoma compatível com origem pulmonar e mutação T790M no exão 20 do gene EGFR confirmada (estudo por biópsia líquida não detetou mutação). Realizou radio-cirurgia adjuvante. Em dezembro 2017 iniciou tratamento com osimertinib 80mg/dia, com boa tolerância. Realizou TC em agosto 2019 que mostrou aumento >20% da lesão primária, tendo sido realizada nova biópsia e pedido NGS. Foi encontrada a mutação p.G12c do exão 2 do gene KRAS. Em janeiro 2020 iniciou quimioterapia (pemetrexed e carboplatina), fez 2 ciclos com toxicidade hematológica e cutânea limitante, optando-se por suspender tratamento e manter vigilância (doença estável). Em junho 2020 verificou-se progressão da lesão principal, iniciou 5.<sup>a</sup> linha de tratamento com gemcitabina e após o primeiro ciclo foi internada por isquémia do membro inferior, tendo sido intervencionada. Em março 2021, com PD-L1 superior a 50%, iniciou pembrolizumab, que mantém até setembro 2022 sem evidência de progressão torácica ou do sistema nervoso central.

**Discussão:** Trata-se de uma doente com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão estadio IVA, 10 anos de doen-

ça e com metástase cerebral tratada, atualmente em 6.<sup>a</sup> linha terapêutica com pembrolizumab com benefício clínico e imagiológico (PD-L1 >50% e mutação KRAS). Este caso ilustra um exemplo de resposta prolongada a imunoterapia apesar da mutação KRAS, apesar de não haver clara correlação entre a presença desta mutação alvo e a resposta a este tratamento.

**Download:** Abstract 1.º congresso português do cancro do pulmão\_Rita Freitas.docx

### **PO25 – Hepatotxicidade em doente sob inibidor do checkpoint imune: A propósito de um caso clínico**

**Marta Vilaça**<sup>1</sup>; João Correia Pinto<sup>2</sup>; Filipe Andrade<sup>3</sup>; Fernanda Estevinho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Oncologia Médica, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos; <sup>2</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos; <sup>3</sup> Serviço de Medicina Interna, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos

**Palavras-chave:** imunoterapia, toxicidade, hepatite, carcinoma do pulmão

**Introdução:** A toxicidade hepática imunomediada ocorre em 2-10% dos doentes tratados com anti-PD1/PD-L1 em monoterapia, e surge mais frequentemente entre a 8.<sup>a</sup> e a 10.<sup>a</sup> semana. Esta pode ser grave e levar à interrupção do tratamento. Cursa habitualmente com elevação assintomática das transaminases; no entanto, em casos raros, pode mesmo manifestar-se com uma hepatite fulminante.

**Materiais e Métodos:** Relato de um caso clínico de um doente com carcinoma do pulmão, com hepatotoxicidade à imunoterapia

**Resultados:** Homem de 56 anos, fumador (31 UMA), ex-toxicodependente e com antecedentes de infeção por vírus da hepatite C não tratada, recorre ao serviço de urgência em 2018 por toracalgia direita associada e quadro constitucional com vários meses de evolução. Ao exame objetivo apresentava massa na parede torácica direita, e em TC de tórax com duas massas pulmonares no LID e massa de tecidos moles à direita a envolver a grade costal, metastização ganglionar e óssea. Realizou biópsia que revelou carcinoma do pulmão de não pequenas células, sem outra especificação (SOE). Estadio cT-4N0M1b- IV, com expressão de PD-L1 1-5% e NGS sem identificação de alvos terapêuticos. Iniciou quimioterapia paliativa com carboplatina e pemetrexedo e realizou ra-

dioterapia antiálgica à lesão da parede torácica. Após 4 ciclos de tratamento, por apresentar doença estável, iniciou pemetrexedo em manutenção. Cumpriu 12 ciclos de pemetrexedo ao fim dos quais apresentou progressão da doença a nível torácico e metastização cerebral de novo. Iniciou pembrolizumab 200mg de 3 em 3 semanas e radioterapia holocraniana para as lesões cerebrais. Após o quarto ciclo de tratamento com pembrolizumab apresentou elevação grau 2 de transaminases, sem hiperbilirrubinemia. Após exclusão de causas locais (como metastização), consumo de álcool, mediante os antecedentes de hepatite C, para despiste de hepatite imuno-mediada, realizou biópsia hepática, cujo resultado histológico confirmou tratar-se desta entidade. Avaliado por hepatologia, apresentou descida sustentada de transaminases, sem necessidade de tratamento com corticoide e retomou pembrolizumab, após normalização das transaminases. Dezoito meses após a reintrodução, apresenta-se assintomático, com bom estado geral, ECOG 0, com resposta completa cerebral e doença extracraniana estável.

**Conclusões:** Este caso relata uma toxicidade importante dos inibidores de checkpoint imune, que, apesar de rara, leva muitas vezes à interrupção terapêutica. Nestes casos, a confirmação diagnóstica por biópsia e a monitorização clínica apertada são fundamentais. Da mesma forma, a discussão em equipa multidisciplinar permitiu a reintrodução do fármaco associado controlo sustentado da doença, sem novas toxicidades, e boa qualidade de vida.

### **PO26 – O papel da radioterapia no tratamento da doença oligometastática do cancro do pulmão. a propósito de um caso clínico.**

**Pedro Ferreira**<sup>1</sup>; Catarina Novalio<sup>1</sup>; Miriam Abdulrehman<sup>1</sup>; Filomena Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**Palavras-chave:** Cancro do Pulmão, Radioterapia, Doença Oligometastática

**Introdução:** A abordagem terapêutica dos doentes com cancro do pulmão oligometastático inclui tratamentos locais radicais nos casos em que a doença primária está estável. Esta atitude permite que os doentes se mantenham sem terapêutica sistémica ou com a que tinham em curso. Este caso clínico demonstra como a radioterapia é uma opção terapêutica eficaz no controlo local da doença.

**Descrição do caso:** Sexo feminino, 57 anos, PS ECOG 0. Em Fevereiro de 2020 é feito o diagnóstico de um adenocarcinoma do pulmão por EBUS, PD-L1 < 1%, ALK mutado, cT1b(LSD) N3(G4L, 4R, 5 e 6) M0. Realizou quimiorradioterapia, com Cisplatina + Vinorelbina e Radioterapia Externa (RTE) na dose de 59,4 Gy em 33 frações, até 15/5/2020. Em Agosto de 2020, houve progressão da doença, apresentando-se com uma adenopatia supraclavicular e cervical à esquerda cuja biópsia revelou “metástase de carcinoma TTF1+, compatível com metástase de cancro do pulmão”. Tendo em conta o curto intervalo de tempo desde o final da QRT, optou-se por iniciar terapêutica sistémica com alectinib em Outubro de 2020. Na PET de reavaliação em Junho de 2021 verificou-se agravamento da lesão supraclavicular e cervical esquerdas e aparecimento de adenopatias cervicais à direita, sem evidência de progressão noutras

localizações. Perante a oligoprogressão, propôs-se a realização de RTE a ambas as regiões cervicais concomitante com alectinib. A doente foi submetida a RTE (IMRT) — 60Gy em 30 frações — de 15 a 25/08/2021 tendo-se registado toxicidade cutânea grau 2. Os exames imagiológicos de avaliação de resposta à terapêutica, realizados 1 ano após conclusão da RTE, não demonstraram doença residual. Mantém até à data terapêutica sistémica com alectinib.

**Discussão:** Este caso clínico demonstra a eficácia da RTE no controlo da doença oligometastática numa doente sob terapêutica com alectinib, permitindo manter a terapêutica sistémica em curso. Assim, a radioterapia no tratamento da doença oligometastática e na oligoprogressão, no cancro do pulmão, tem vindo, progressivamente, a adquirir uma maior relevância e deve ser considerada como uma opção terapêutica nestas situações clínicas.



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](http://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](http://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](http://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-medicaportuguesa.com](http://www.acta-medicaportuguesa.com) e dos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals acessíveis em [ICMJE.org](http://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



