

# Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. XIV, N.º 1; 2017

## PÁGINA DA DIREÇÃO

## EDITORIAL

## ARTIGOS DE REVISÃO

**Mecanismos de resistência aos inibidores  
da tirosina cinase do gene EGFR**  
*Liliana Ribeiro, Teresa Gomes*

**Nódulos pulmonares: e agora?**  
*Pedro Ulisses Brito, Ana Figueiredo*

## CASOS CLÍNICOS

**Carcinossarcoma pulmonar: A propósito  
de um caso clínico**  
*Rato J, Teixeira E, Ribeiro A, Rodrigues C,  
Barradas P, Antunes D, Rosal J, Hasmucrai D,  
Alves P, Vilariça AS, Monteiro J, Sotto Mayor R*

**Pneumologia de intervenção no cancro  
do pulmão, uma terapêutica neoadjuvante**  
*F Carriço, F Luís, R Gomes, A Amaral, L Ferreira*

## ATIVIDADES DO GECP

**Reunião da Primavera GECP 2017**

# Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão



## Diretora

Dr.<sup>a</sup> Lourdes Barradas

## Corpo Redatorial

Dr. Fernando Barata  
Dr.<sup>a</sup> Teresa Almodôvar  
Dr.<sup>a</sup> Ana Barroso  
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol  
Dr. Paulo Costa

## Conselho Científico

Dr.<sup>a</sup> Bárbara Parente  
Pneumologista – Hospital CUF Porto  
Prof. Dr. António Araújo  
Oncologista – Centro Hospitalar do Porto  
Prof. Dr. Henrique Queiroga  
Pneumologista – Centro Hospitalar São João, Porto  
Dr. Hernâni Lencastre  
Cirurgião Torácico  
Dr.<sup>a</sup> Cármen Calçada  
Radioterapeuta – Centro de Radioterapia do Porto  
Dr.<sup>a</sup> Ana Fernandes  
Pneumologista – Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro  
Dr.<sup>a</sup> Ana Figueiredo  
Pneumologista – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Dr.<sup>a</sup> Rosete Nogueira  
Anatomopatologista – Centro de Genética Clínica, Porto  
Dr. Ulisses Brito  
Pneumologista – Centro Hospitalar do Algarve  
Dr.<sup>a</sup> Marta Soares  
Oncologista – Inst. Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

## Direcção do GECP

Dr. Fernando Barata  
*Presidente*  
Dr.<sup>a</sup> Teresa Almodôvar  
*Secretária*  
Dr.<sup>a</sup> Ana Barroso  
*Tesoureira*  
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol  
*Vogal*  
Dr. Paulo Costa  
*Vogal*



# Índice

## Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 14. Número 1, 2017

Página da direção..... 5

Editorial..... 7

### Artigos de Revisão

Mecanismos de resistência aos inibidores da tirosina  
cinase do gene EGFR ..... 11  
*Liliana Ribeiro, Teresa Gomes*

Nódulos pulmonares: e agora?..... 21  
*Pedro Ulisses Brito, Ana Figueiredo*

### Casos Clínicos

Carcinossarcoma pulmonar: A propósito de um caso  
clínico..... 33  
*Rato J, Teixeira E, Ribeiro A, Rodrigues C, Barradas P,  
Antunes D, Rosal J, Hasmucrai D, Alves P, Vilariça AS,  
Monteiro J, Sotto Mayor R*

Pneumologia de intervenção no cancro do pulmão,  
uma terapêutica neoadjuvante ..... 41  
*F Carriço, F Luís, R Gomes, A Amaral, L Ferreira*

### Atividades do GECP

Reunião da Primavera GECP 2017 ..... 49

**Propriedade:** Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão **Sede:** Avenida Dr. Antunes Guimarães, n.º 554 – 4100-074 Porto  
**Telefone:** 351 226 165 450 – gecp@skyros-congressos.com – www.gecp.pt **Design, Pré-impressão e impressão:** Publicações Ciência e Vida, Lda. – R. Cidade de Bolama, N.º 10 – 4.º D, Centro de Escritórios Spazio, 1800-079 Lisboa **Telefone:** 214 787 850 **Fax:** 214 020 750  
**E-mail:** pub@cienciaevida.pt **Assinatura anual:** 20 € **Número avulso:** 10 € **Distribuição gratuita:** aos Sócios do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão, Sociedades Científicas afins, Entidades Oficiais e Privadas de âmbito médico  
**Tiragem:** 500 exemplares impressos em Acid Free Paper **Periodicidade:** semestral **ISSN** 1645-9466 **Depósito legal:** 208 344/04



# Página da Direcção

## Normas de orientação clínica

O Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão em parceria com a Sociedade Portuguesa de Pneumologia vão rever e atualizar as normas de orientação clínica em cancro do pulmão.

Todos sabemos como a ciência médica associado ao diagnóstico, estadiamento, tratamento e seguimento do cancro do pulmão evoluiu nos últimos anos. Da doença precoce à doença avançada, da broncoscopia à biópsia mediastínica eco guiada, da cirurgia à imunoterapia para os diferentes tipos de tumor do pulmão, foram imensos os avanços.

Normas de Orientação Clínica definem-se como um conjunto de recomendações científicas, desenvolvidas de modo sistematizado com o objetivo de apoiar o médico na decisão sobre os cuidados de saúde dos seus doentes. Pretende-se que essa orientação seja clara, prática, objetiva, sucinta e bem hierarquizada.

Não substituem a avaliação profissional, nem constituem a única abordagem possível em cada caso. A sequência diagnóstica ou terapêutica sugerida pretende ser uma indicação útil, sendo que deve ser adaptada a cada indivíduo e à sua resposta individual.

Baseada na literatura nacional e internacional mais atual, cada norma pressupõe que o médico considere as indicações, contraindicações e interações de cada técnica ou fármaco, bem como a resposta específica de cada indivíduo.

A disponibilização de Normas de Orientação Clínica aos clínicos envolvidos na decisão multidisciplinar permitirá basear essa decisão na mais recente evidência científica e num profundo conhecimento das relações benefício/risco e custo/efetividade.

Acreditamos que a elaboração e divulgação destas Normas de Orientação Clínica entre todos aumentará a satisfação dos doentes e dos profissionais de saúde, melhorando deste modo os resultados em saúde.

Fernando Barata



# Editorial

O objetivo principal desta revista é a atualização constante na área da pneumologia oncológica.

Este número engloba casos clínicos e artigos de revisão. Pretendeu-se com este modelo incentivar os internos a publicar os seus artigos e deste modo contribuir para a sua formação e por outro lado proporcionar a todos os leitores uma atualização sobre os temas abordados.

Em relação aos artigos de revisão serão abordados 2 temas: Um sobre a problemática da resistência aos TKI, realçando a importância da biologia molecular na identificação das mutações responsáveis pela oncogénese do carcinoma de não de pequenas células, com especial enfoque para os diferentes mecanismos de resistência primária e adquirida e as respetivas estratégias terapêuticas.

O outro sobre a importância dos nódulos pulmonares na prática clínica, através de uma revisão sobre as normas de orientação, na abordagem dos respetivos nódulos e na importância da distinção entre malignos e benignos, de modo a obtermos um diagnóstico célere de cancro do pulmão.

O caso clínico refere-se a um caso de carcinossarcoma. Os autores, além da apresentação do caso clínico, fazem também uma revisão sobre este tipo de tumores, raros, evidenciando a importância do diagnóstico diferencial com outro tipo de tumores, a histologia, o prognóstico e a respetiva terapêutica.

Os outros 3 casos tratam da importância da pneumologia de intervenção nomeadamente os benefícios da terapêutica endoscópica com laser em doentes com obstrução brônquica na melhoria da qualidade de vida e da sobrevida dos mesmos doentes.

Apelamos mais uma vez a todos os colaboradores que nos enviem os trabalhos que considerem relevantes para publicação.

Lourdes Barradas  
Editora da Revista do GECP





**NOVA INDICAÇÃO**

## **KEYTRUDA® (pembrolizumab) agora também aprovado para o tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) metastático em adultos cujos tumores tenham expressão elevada de PD-L1 (TPS≥50%)**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

**Nome do medicamento** - KEYTRUDA® 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão. **Composição quantitativa e qualitativa** - Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de pembrolizumab, após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab. Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antirreceptor PD-1. **Indicações terapêuticas** - KEYTRUDA® em monoterapia indicado, em adultos, para o tratamento do melanoma avançado (irrессível ou metastático), primeira linha de carcinoma do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) metastático cujos tumores expressam PD-L1 com TPS≥50% (sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK), CPCNP localmente avançado ou metastático com um TPS≥1% e que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia (doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido terapêutica alvo). **Posologia e modo de administração** - 200 mg para CPCNP não previamente tratado com quimioterapia; 2 mg/kg para CPCNP previamente tratado com quimioterapia ou para melanoma, administração por via intravenosa, durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas. Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA® até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com CPCNP devem ser selecionados para o tratamento com base na expressão de PD-L1 no tumor, confirmada por um teste validado. **Contraindicações** - Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis - Advertências e precauções especiais de utilização** - Pembrolizumab é mais frequentemente associado com reações adversas relacionadas com o sistema imunitário; segurança avaliada em 2953 doentes com melanoma avançado ou CPCNP sendo as reações adversas mais frequentes fadiga, erupção cutânea, prurido, diarreia, náuseas e artralgia, maioria Grau 1-2; reações adversas mais graves foram imunitárias ou relacionadas com perfusão. KEYTRUDA® deve ser interrompido definitivamente se toxicidade de Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas com hormonas de substituição, dose de corticosteroides não puder ser reduzida para <10 mg de prednisona/dia ou equivalente em 12 semanas, toxicidade relacionada com o tratamento não diminuir para Grau 0-1 em 12 semanas após última dose ou ocorrer segunda vez acontecimento de Grau ≥3. Pneumonite: Grau 2 suspender; Grau 3-4, ou recorrente, interromper definitivamente; Colite, Grau 2 ou 3 suspender, Grau 4 interromper definitivamente; Nefrite Grau 2 com creatinina >1,5 – 3x LSN suspender, Grau ≥3 com creatinina ≥3 vezes o LSN interromper definitivamente; Endocrinopatias, Hipofisite sintomática, Diabetes tipo 1 com hiperglicemia Grau> 3 ou cetoacidose, Hipertiroidismo de Grau ≥ 3 - suspender, Endocrinopatia de Grau 3 ou Grau 4 interromper tratamento, só se melhorar para Grau 2 ou inferior, controlada com substituição hormonal pode ser considerada continuação com pembrolizumab após redução de corticosteroides; Hipotiroidismo gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento. Hepatite: suspender se AST ou ALT > 3 - 5 x LSN ou bilirrubina total >1,5 - 3 x LSN (Grau 2); interromper definitivamente AST ou ALT > 5 x LSN ou bilirrubina total > 3 vezes o LSN (Grau ≥ 3), metástases hepáticas com aumento Grau 2 de AST ou ALT, hepatite com aumentos da AST ou da ALT ≥ 50% durante ≥1 semana; Reações relacionadas com a perfusão: Grau 3 ou 4 interromper definitivamente. KEYTRUDA® sem ajuste posológico para doentes idosos, compromisso renal ligeiro ou moderado ou compromisso hepático ligeiro; não estudado em doentes pediatrícios, compromisso renal grave, compromisso hepático moderado ou grave. Dados limitados de segurança e eficácia em doentes com melanoma ocular. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** - Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com pembrolizumab, não sendo esperadas quaisquer interações medicamentosas metabólicas por pembrolizumab ser eliminado por catabolismo. Evitar o uso de corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores antes de iniciar pembrolizumab; podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunitárias. Não existem dados sobre a utilização de pembrolizumab em mulheres grávidas ou excreção no leite materno. Pembrolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez. **Data da Revisão do texto:** 01/2017.

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações contactar o titular da AIM ou o seu representante local.



Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel. 214 465 700  
Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360  
Copyright © 2016 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. | Todos os direitos reservados.  
ONCO-1209103-0000 02/2017

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab) injetável para perfusão 50 mg



## Mecanismos de resistência aos inibidores da tirosina cinase do gene EGFR

Liliana Ribeiro<sup>1</sup>, Teresa Gomes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interna de pneumologia do CHTMAD – Vila Real.

[liliana.sc.ribeiro@hotmail.com](mailto:liliana.sc.ribeiro@hotmail.com)

<sup>2</sup> Pneumologista do CHTMAD – Vila Real

### RESUMO

O progresso a nível da biologia molecular nas últimas décadas permitiu a identificação de mutações do *epidermal growth factor receptor* (EGFR), responsáveis pela oncogénesis do carcinoma não pequenas células do pulmão (CNPCCP). Esta descoberta esteve na base do desenvolvimento de inibidores do EGFR. Surgiram então os primeiros inibidores da tirosina cinase (TKI) e com eles, inevitavelmente, mecanismos de resistências à sua ação. Neste artigo serão abordados os diferentes mecanismos de resistência primária e adquirida, assim como as diferentes estratégias atualmente disponíveis para ultrapassar a resistência aos TKI.

**Palavras-chave:** EGFR, TKI, resistência

### ABSTRACT

Progress in molecular biology in the last decades allowed for the identification of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations, responsible for oncogenesis of non-small cell lung cancer (NSCLC). This finding allowed the development of EGFR inhibitors. The first tyrosine kinase inhibitors (TKI) appeared and, with them, inevitably, mechanisms of resistance to their action. In this article we will discuss the different mechanisms of primary and acquired resistance, as well as the different strategies currently available to overcome TKI resistance.

**Key-words:** EGFR, TKI, resistance

## INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão mantém-se como a principal causa de morte por doença oncológica em ambos os géneros, sendo o carcinoma não pequenas células do pulmão (CNPCP) responsável por cerca de 85% dos casos<sup>1</sup>. Na última década assistiu-se a uma verdadeira revolução no tratamento do CNPCP em estadios avançados, com a identificação de alterações genéticas específicas que atuam como *drivers* oncogénicos. A descoberta desses *drivers* despoletou o desenvolvimento de terapias-alvo que permitem um tratamento mais dirigido e personalizado. Algumas das primeiras mutações *driver* identificadas e foco de terapias-alvo foram as mutações do gene do *epidermal growth factor receptor* (EGFR). No entanto, apesar destas terapias apresentarem uma taxa de resposta superior a 70% em doentes com mutações ativadoras do EGFR, a maioria dos doentes desenvolve mecanismos de resistência aos fármacos, limitando o seu sucesso.

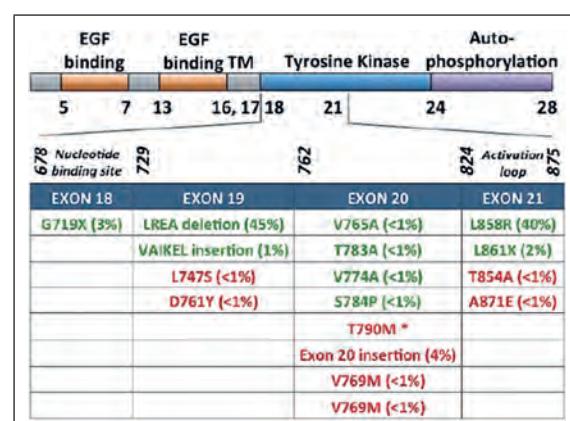
## MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS TKI COM AÇÃO A NÍVEL DO EGFR

O EGFR é uma proteína transmembranar com atividade tirosina cinase, que pertence à família HER. A ligação do seu domínio extracelular ao *epidermal growth factor* (EGF) ou *transforming growth factor-α* (TGF-α) leva à dimerização do EGFR com outro EGFR ou outro membro da família HER, com consequente autofosforilação dos resíduos de tirosina do domínio citoplasmático e ativação de várias vias de sinalização celular, como a via PI3K-AKT, via STAT e via MAPK. Estas vias regulam múltiplos processos celulares, incluindo proliferação, migração e sobrevivência

celular<sup>3</sup>. A ativação da via de sinalização do EGFR secundária a mutações e/ou amplificação do gene relaciona-se com o início, progressão e mau prognóstico do CNPCP<sup>4</sup>.

Mutações ativadoras do EGFR ocorrem em 10-30% dos doentes com CNPCP<sup>5</sup>. As mutações ativadoras mais comuns são pequenas deleções do exão 19 e substituição de aminoácidos no exão 21 (L858R), responsáveis por 45% e 40% das mutações<sup>6</sup>, respetivamente (Figura 1, a verde). Estas mutações estão associadas a boa resposta clínica aos inibidores de tirosina cinase (TKI), como o gefitinib ou erlotinib, que competem com o ATP para a ligação no domínio tirosina-cinase, bloqueando a via de sinalização do EGFR.

Apesar da boa resposta inicial ao tratamento com TKI, virtualmente todos os doentes acabam por desenvolver progressão da doença, tendo sido documentados vários mecanismos de resis-



Adaptado de Stewart WL et al, Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations—a review, Transl Lung Cancer Res 2015;4(1):67-81

**Figura 1.** Mutações somáticas do EGFR. A verde as mutações geralmente sensíveis aos TKI, a vermelho as mutações geralmente resistentes. \*T790M: detetada em cerca de 5% dos doentes pré-tratamento com TKI e em cerca de 60% pós tratamento com TKI.

tência, primários e adquiridos. Contudo, em cerca de 30% dos doentes o mecanismo de resistência é desconhecido<sup>7</sup>.

### Resistência primária

As mutações do EGFR mais frequentes conferem sensibilidade aos TKI, no entanto, podem estar presentes mutações associadas a resistência primária ou intrínseca (Figura 1)<sup>6</sup>. Aproximadamente 30% dos doentes com mutações ativadoras do EGFR apresentam resistência primária aos TKI. São conhecidos dois mecanismos de resistência primária: mutações do EGFR que previnem a inibição deste pelos TKI e alterações genéticas que ocorrem em associação a mutações ativadoras do EGFR<sup>8</sup>.

### Mutações do EGFR resistentes aos TKI

Inserções e/ou duplicações no exão 20, envolvendo 3 a 21 pares de bases, predominantemente entre os codões 737 e 774, representam mutações ativadoras raras do domínio tirosina cinase do EGFR que, ao contrário das mutações clássicas, mostram baixa afinidade para os TKI, conferindo resistência aos mesmos<sup>11</sup>. Representam 4-9% das mutações do EGFR<sup>9,10</sup>.

A mutação T790M, que resulta da substituição de uma metionina por uma treonina no codão 790 do exão 20 do gene EGFR, embora reconhecida sobretudo como um mecanismo de resistência adquirida, também foi associada a resistência primária. A mutação T790M localiza-se a nível do resíduo *gatekeeper*, e restaura a afinidade do recetor com mutação ativadora L858R para o ATP, diminuindo o efeito dos TKI<sup>11</sup>. A baixa expressão de BRCA1mRNA neutraliza o efeito da mutação T790M a nível do EGFR e associa-se a prolongada sobrevida livre de progressão com o tratamento com erlotinib, e a elevada

expressão leva ao aumento da capacidade de reparação de lesões do DNA e resistência de novo aos TKI<sup>12</sup>.

### Alterações genéticas associadas a mutações do EGFR

A presença de outras alterações genéticas associadas a mutações ativadoras do EGFR podem levar à resistência aos TKI por ativação de vias de sobrevivência celular independentes da ativação do EGFR<sup>3</sup>.

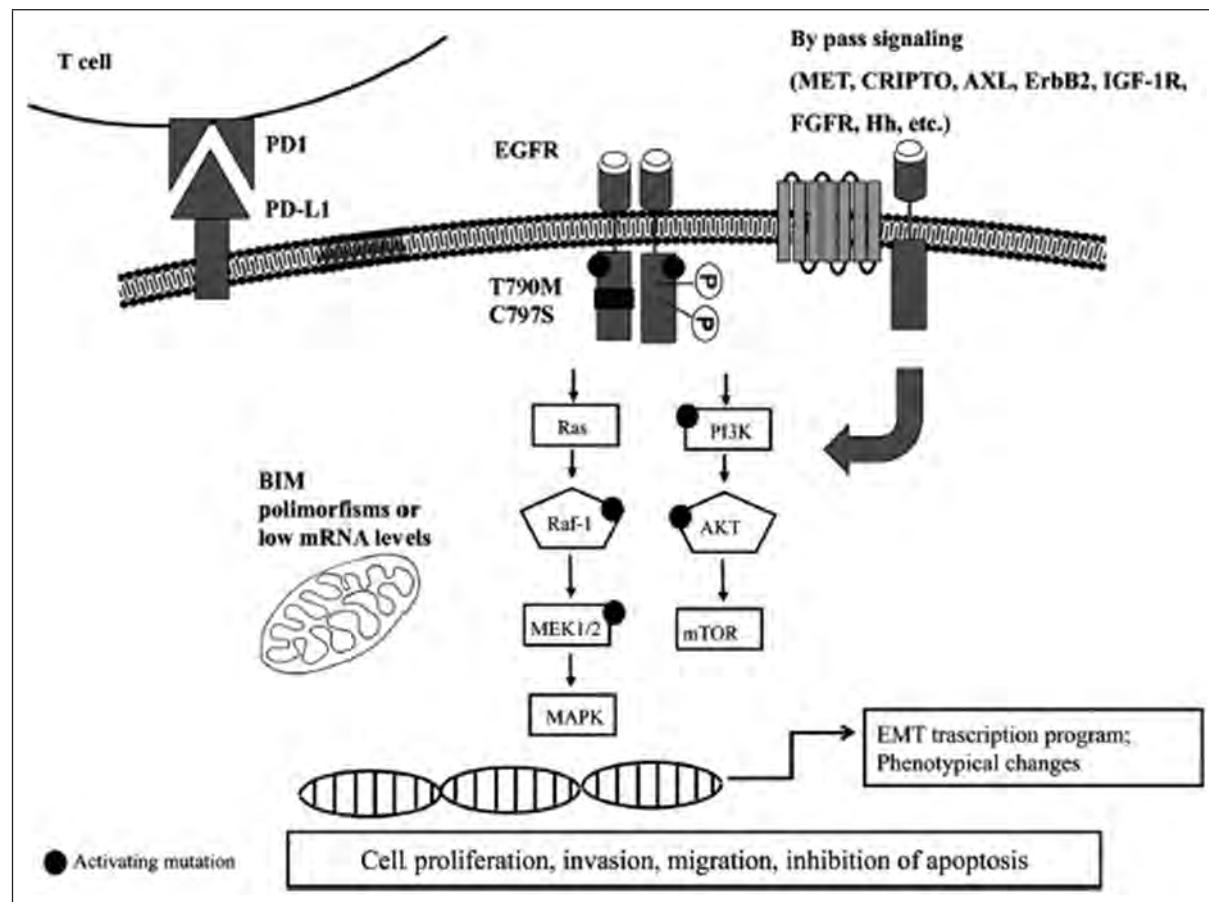
BIM é um membro pró-apoptótico da família BCL-2, necessário à apoptose induzida pelos TKI. NG et al<sup>13</sup> identificaram um polimorfismo do BIM que leva à ausência do domínio pró-apoptótico BH3, e se associa a baixa sensibilidade aos TKI.

O PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) atua como supressor tumoral, através do controlo da via PI3K/AKT. Mutações do PIK3CA, que codifica o domínio catalítico do PI3K, estão associadas à ativação contínua do PI3K e anulação da apoptose induzida pelo gefitinib em células com mutações ativadoras do EGFR<sup>14</sup>.

Em modelos pré-clínicos, as vias de sinalização *insulin-like growth factor receptor 1* (IGF1R) e do NFkB foram associadas a resistência aos TKI<sup>15</sup>, no entanto, ainda não foram validadas em modelos clínicos.

### Resistência adquirida

Doentes com CNPCP com mutações ativadoras sensíveis do EGFR apresentam inicialmente uma boa resposta à terapêutica com TKI mas, invariavelmente, desenvolvem progressão da doença após 9-13 meses, devido ao surgimento de resistência adquirida ou secundária aos TKI<sup>16</sup>. Foram descritos vários mecanismos de resistência adquirida (Figura 2).



Adaptado de Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, et al. Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer. ESMO Open 2016;1: e000060. doi:10.1136/esmoopen-2016-000060

**Figura 2.** Representação esquemática dos principais mecanismos de resistência aos TKI.

#### Mutações secundárias no gene do EGFR

O primeiro mecanismo de resistência adquirida descrito foi a mutação secundária T790M do exão 20, já referida anteriormente como mecanismo de resistência primário, sendo responsável por cerca de 50% das mutações de resistência adquirida dos doentes com CNPCP com mutações ativadoras do EGFR<sup>17</sup>. Contudo, a presença desta mutação em doentes com resistência ad-

quirida parece estar associada a uma história natural mais indolente e melhor prognóstico comparativamente aos tumores sem esta mutação<sup>18</sup>. A aquisição de resistência pode estar na dependência da seleção de clones *minor* mutados pré-existentes que proliferaram após a pressão seletiva induzida pelos TKI ou surgimento de clones mutados *de novo*, após contacto com os TKI<sup>19</sup>.

Outras mutações associadas a resistência

adquirida incluem a L747S, D761Y e T854A. São mutações raras e o mecanismo subjacente à resistência ainda não está totalmente esclarecido. A mutação L474S no exão 19 parece alterar o equilíbrio da conformação ativa do recetor<sup>20</sup>. A mutação D761Y no exão 19 parece alterar a fenda catalítica do recetor<sup>21</sup>. A mutação T857A no exão 21 parece ser um mecanismo de ação semelhante à mutação T790M, reduzindo a afinidade do local de ligação aos TKI<sup>22</sup>.

### Ativação de vias alternativas

É o segundo mecanismo de resistência adquirida mais comum e envolve várias vias de sinalização.

#### Amplificação MET

O MET é um recetor tirosina cinase que, quando ativado pelo *hepatocyte growth factor* (HGF), promove ativação da via PI3K/AKT e MAPK, que participam em processos de proliferação e sobrevida celular<sup>23</sup>. A amplificação do gene MET, resultante de mutações a nível sobretudo da linha germinativa, leva à ativação persistente destas vias, criando assim um mecanismo de bypass à inibição pelos TKI. É o mecanismo responsável por 5-20% das resistências adquiridas e pode coexistir com a mutação T790M<sup>4</sup>.

#### Amplificação HER2

O recetor HER2 tem uma atividade cinase marcada mas não tem nenhum ligando específico. A formação de heterodímeros através da ligação ao EGFR é essencial para a ativação de vias de sinalização alternativas associadas a proliferação celular, estando inibida pela presença de TKI. A amplificação ou mutações do gene HER2 torna a sua ativação independente da ligação ao EGFR, levando a resistência adquirida aos TKI. Acontece raramente em tumores sem tratamento prévio com TKI (1%), mas é respon-

sável por cerca de 12% das resistências adquiridas ao tratamento com TKI<sup>24</sup>.

#### Ativação da via MAPK

O papel da via de sinalização MAPK, via associada a proliferação celular, na resistência adquirida aos TKI foi demonstrado no estudo de Ercan el al<sup>25</sup>, em que a amplificação do MAPK em células com mutações ativadoras do EGFR esteve associado a resistência ao TKI irreversível WZ4002. No mesmo estudo, foi ainda descrito um caso com amplificação MAPK e resistência ao erlotinib.

#### Ativação da via PI3K/AKT

A ativação continua da via de sinalização PI3K/AKT, referida anteriormente como um dos mecanismos de resistência primária aos TKI, foi reportada em cerca de 5% das resistências adquiridas aos TKI em doentes com mutações ativadoras do EGFR. A redução ou perda da expressão do PTEN, identificado em cerca de 4% dos tumores com mutações ativadoras do EGFR, também estão associados a resistência adquirida por reativação da via PI3K/AKT<sup>14</sup>.

#### Ativação IGF1-R

IGF1-R é um recetor tirosina cinase associado à ativação das vias PI3K/AKT e MAPK e sobrevida celular e a sua sobreexpressão está associada a resistência adquirida aos TKI<sup>26</sup>.

#### Ativação NFkB

NFkB é um importante fator de transcrição celular e controla processos de proliferação e crescimento celular, incluindo crescimento tumoral. A ativação desta via pode promover resistência primária ou adquirida aos TKI<sup>15</sup>.

#### Ativação AXL

AXL é um recetor de tirosina cinase que induz a proliferação, migração e invasão celular. A ati-

vação desta via pode ocorrer por sobreexpressão do AXL ou do seu ligando, GAS6, e restaura as vias de sinalização do MAPK, PI3K/AKT e NFkB, conferindo resistência adquirida aos TKI<sup>27</sup>.

#### *Mutação BRAF*

BRAF é um proto-oncogene associado à proliferação celular. Ohashi et al<sup>28</sup> identificou duas mutações ativadoras do BRAF (V600E e G469A) em 1% das tumores de doentes com resistência adquirida aos TKI, confirmando o papel da expressão ectópica no BRAF mutado no desenvolvimento de resistência aos TKI.

#### *Transformação fenotípica*

A transformação fenotípica engloba dois mecanismos de resistência aos TKI: transformação em carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP) e transição epitelial-mesenquimal.

#### *Transformação em CPCP*

A observação de amostras de CNPCP com mutações ativadoras do EGFR mostraram uma rara, mas consistente, transformação de adenocarcinoma em CPCP, estimando-se que seja responsável por 3-14% das resistências aos TKI<sup>29,30</sup>. O mecanismo subjacente a esta transformação permanece desconhecido. Possíveis mecanismos subjacentes são a origem do CPCP em células pré-existentes proliferam com a pressão seletiva dos TKI, origem na transdiferenciação de células de adenocarcinoma ou surgem de células tronco multipotentes<sup>4</sup>. O tumor transformado em CPCP mantém a mutação ativadora do EGFR original, o que apoia a hipótese da transformação fenotípica de células pré-existentes em detrimento da hipótese de surgimento de clones neoplásicos *de novo*. Apesar da manutenção da mutação do EGFR original, a transformação em CPCP foi associada a resposta ao tratamento *standard* para o CPCP<sup>31</sup>.

#### *Transição epitelial-mesenquimal (TEM)*

A TEM é um processo molecular caracterizado pela perda da polaridade e adesão celular nas camadas epiteliais, perda de marcadores epiteliais como a E-caderina e β-catenina, e ganho de marcadores mesenquimais, como a vimentina, fibronectina e N-caderina. Esta transformação leva a um aumento da motilidade celular, da capacidade de invasão e migração e resistência à apoptose, e foi identificada em doentes com resistência aos TKI<sup>30</sup>. Apesar da evidência crescente de que esta transformação desempenha um papel na resistência ao tratamento com TKI, a biologia subjacente a esta alteração e os mecanismos específicos de resistência ainda não estão completamente esclarecidos, assim como permanece desconhecido se as células tipo mesenquimais existem previamente ao tratamento ou são induzidas pelo mesmo. Possíveis mecanismos associados incluem a sobreexpressão do Slug, um regulador de transcrição essencial à TEM, que pode induzir a TEM em células com mutação ativadora do EGFR e proteger-las da apoptose induzida pelos TKI<sup>6</sup> ou a ativação do AXL pela vimentina em células resistentes aos TKI<sup>27</sup>.

Adaptado de Morgillo F, Della Corte CM, Fasanò M, et al. Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer. ESMO Open 2016;1: e000060. doi:10.1136/esmoopen-2016-000060

#### **Estratégias para ultrapassar resistências**

Após progressão tumoral por resistência aos TKI são necessárias estratégias alternativas, no entanto a estratégia terapêutica ótima ainda não foi estabelecida. Existe evidência crescente da necessidade de rebiopsiar o tumor para decidir qual o tratamento de 2.<sup>a</sup> linha ideal, de acordo com o

mecanismo de resistência aos TKI subjacente, no entanto a rebiópsia, pela sua invasibilidade, nem sempre é exequível. São descritos a seguir possíveis abordagens após progressão sob TKI.

### **Manutenção dos TKI apesar da progressão**

A resistência aos TKI pode ser heterogénea e a suspensão dos mesmos após progressão da doença pode estar associada ao crescimento de clones agressivos sensíveis aos TKI e precipitação de *flare* tumoral, com rápido declínio clínico<sup>31</sup>. Baseado neste fato, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda manutenção dos TKI após progressão assintomática, após progressão sintomática com lesão isolada (sistêmica e/ou cerebral) e terapia local, ou transição para o esquema de quimioterapia padrão após progressão e presença de múltiplas lesões sistêmicas<sup>32</sup>.

### **Manutenção dos TKI + quimioterapia**

Uma das opções após resistência adquirida aos TKI é a manutenção dos mesmos em associação a quimioterapia baseada em dupletos de platino. Estudos retrospectivos demonstraram que a manutenção do TKI em associação a quimioterapia está associada a taxa de controlo da doença superior comparativamente ao uso isolado de quimioterapia, com sobrevida livre de progressão e sobrevida global média superior<sup>33</sup> ou semelhante<sup>34</sup> em diferentes estudos. No entanto, um estudo de fase III, randomizado e controlado por placebo (IMPRESS), comparou a continuação do gefitinib + pemetrexedo/cisplatina vs placebo + pemetrexedo/cisplatina, não se tendo verificado diferença entre os grupos em termos de taxa de resposta o tratamento e sobrevida livre de progressão, sendo a sobrevida global superior no grupo sob placebo + pemetrexedo/cisplatina.

Este estudo sugere que a quimioterapia com dupletos de platino deve continuar a ser o tratamento padrão em doentes que desenvolvem resistência aos TKI de 1.<sup>a</sup> linha<sup>35</sup>.

### **TKI do EGFR de 2.<sup>a</sup> geração**

Os TKI do EGFR de 2.<sup>a</sup> geração, de que são exemplos o neratinib, afatinib e dacotinib, foram desenvolvidos com o objetivo de ultrapassarem as resistências dos TKI de 1.<sup>a</sup> geração. São inibidores que, ao contrário do gefitinib e erlotinib, se ligam irreversivelmente ao local de ligação do ATP a nível do EGFR, através de uma ligação covalente ao C797, inibindo de forma mais potente a mutação secundária T790M, comparativamente ao gefitinib e erlotinib, em modelos pré-clínicos<sup>36</sup>. Contudo, o resultado dos ensaios clínicos não foram tão promissores como esperado. O neratinib não mostrou boa taxa de resposta em doentes com mutação T790M e os estudos foram interrompidos<sup>37</sup>. O afatinib tem ação a nível do EGFR e HER2, contudo, nos ensaios clínicos, não mostrou prolongamento da sobrevida comparativamente ao placebo, em doentes com resistência aos TKI de 1.<sup>a</sup> geração<sup>38</sup>. O dacotinib atua sobre todos os membros da família HER e mostrou atividade contra linhas celulares com mutação T790M, no entanto, a amplificação do alelo que contém esta mutação está associado a resistência ao dacotinib<sup>39</sup>. O insucesso destas terapêuticas é, em parte, explicado por concentrações sanguíneas dos TKI abaixo das necessárias para ultrapassar a mutação T790M, limitadas pela toxicidade associada<sup>40</sup>.

### **TKI do EGFR de 3.<sup>a</sup> geração**

Os TKI do EGFR de 3.<sup>a</sup> geração, de que são exemplos o AZD9291 (osimertinib), CO-1686 (rociletinib) atuam especificamente contra a mutação T790M. A sua ação sobre o EGFR *wild-type* é

mínima, o que permite o alcance de concentrações clínicas suficientes para atuarem sobre células que expressam a mutação T790M, poupando as células com EGFR *wild-type*, reduzindo assim a toxicidade associada<sup>41</sup>. O osimertinib apresenta uma taxa de resposta documentada de 61%<sup>42</sup>. No entanto, e à semelhança do documentado com os TKI de 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> geração, o surgimento de resistências adquiridas é inevitável. Possíveis mecanismos subjacentes incluem perda de clones com mutação T790M, ativação de vias alternativas e transformação histológica<sup>43</sup>.

### **Politerapias**

Múltiplas associações de TKI com inibidores específicos de vias alternativas estão sob estudo. São exemplos a associação de TKI a inibidor do NFkB, inibidor do PI3K ou AKT, anticorpo anti-IGF1-R, inibidor BCL-2 (atua sobre o polimorfismo BIM), inibidores do MET, inibidores do AXL e inibidor do mTOR. Em modelos pré clínicos, a associação do afatinib ao cetuximab, um anticorpo monoclonal contra o EGFR, resultou numa atividade sobre o EGFR mutante promissor<sup>44</sup>.

### **Inibição da TEM**

Dado a perda de E-caderina estar associada à TEM, foram desenvolvidos estudos com inibidores da histona desacetilase com o objetivo de restaurar a expressão da E-caderina. Num estudo randomizado fase II, a combinação de erlotinib ao entinostat (inibidor da histona desacetilase) em CNPCP com progressão após quimioterapia mostrou sobrevida livre de progressão e sobrevida global superior no grupo com níveis superiores de E-caderina. Os eventos moleculares subjacentes à TEM são muito complexos, sendo portanto necessário o desenvolvimento de mais terapias alvo para a TEM para ultrapassar a resistência aos TKI<sup>45</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Os TKI revolucionaram o paradigma do tratamento do CNPCP com mutações ativadoras do EGFR, mas a sua eficácia é limitada pelo desenvolvimento inevitável de resistências. Esta limitação levou à emergência de inúmeros estudos dedicados a perceber os mecanismos moleculares subjacentes ao processo de resistência primária e adquirida aos TKI e ao desenvolvimento de estratégias alternativas racionais para a evitar ou ultrapassar, de que são exemplo as novas gerações de TKI. No entanto, o surgimento de resistências aos novos TKI é uma realidade, e são por isso necessárias novas formas de abordagem, estando já sob estudo diversas alternativas. Apesar de todas as dificuldades, há razões suficientes para permanecermos otimistas e acreditarmos num futuro com opções de tratamento cada vez mais personalizadas, eficazes e uma melhor sobrevida dos doentes com CNPCP.

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A, Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2016: Jan-Feb;66(1):7-30
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al, Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004;350:2129-39
3. Scaltriti M and Baselga J, The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy, Clin Cancer Res 2006 (12) (18) 5268-5272
4. Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, et al, Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer. ESMO Open 2016;1: e000060
5. Chen YM, Update of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non small-cell lung cancer. J Chin Med Assoc 2013;76:249-57
6. Stewart WL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS, Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations—a review, Transl Lung Cancer Res 2015;4(1):67-81

7. Majem M, Remon J, Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Res* 2013; 226-37
8. Lin L and Bivona TG, Mechanisms of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Novel Therapeutic Strategies to Overcome Resistance in NSCLC Patients, *Cancer Research and Practice*, vol. 2012, Article ID 817297
9. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE et al, EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics, *Mol Cancer Ther*. 2013 February; 12(2): 220–229
10. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB, EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *The lancet oncology*. 2012; 13:e23–31
11. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al, The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2070-5
12. Rosell R, Molina MA, Costa C et al, Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations, *Clinical Cancer Research*, vol. 17, no. 5, pp. 1160–1168, 2011
13. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CTH, et al, A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat Med* 2012; 18: 521–528
14. Sos ML, Koker M, Weir BA, PTEN loss contributes to erlotinib resistance in EGFR-mutant lung cancer by activation of akt and EGFR, *Cancer Research*, vol. 69, no. 8, pp.3256–3261, 2009
15. Bivona TG, Hieronymus H, Parker J, et al, FAS and NF- $\kappa$ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature* 2011; 471: 523–526
16. Cortot AB, Jänne PA, Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas, *Eur Respir Rev*. 2014 Sep;23(133):356-66
17. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, et al, New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:5530-7
18. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al, Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 179–184
19. Hata AN, Niederst MJ, Archibald HL, et al, Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med* 2016;22:262–9
20. Costa DB, Schumer ST, Tenen DG, et al, Differential responses to erlotinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancers with acquired resistance to gefitinib carrying the L747S or T790M secondary mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26:1182-4
21. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al, Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12:6494-501
22. Bean J, Riely GJ, Balak M, et al, Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7519-25
23. Engelman JA, Zejnullah K, Gale CM, et al, PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res* 2007;67:11924–32
24. Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, et al, HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov* 2012;2:922–33
25. Ercan D, Xu C, Yanagita M, et al, Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov* 2012;2:934-47
26. Gong Y, Yao E, Shen R, Goel A, et al, High expression levels of total IGF-1R and sensitivity of NSCLC cells in vitro to an anti- IGF-1R antibody (R1507). *PLoS One* 2009; 4:e7273
27. Zhang Z, Lee JC, Lin L, et al, Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44:852-60
28. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al, Lung cancer with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mu-

- tations in KRAS, NRAS, or MEK1. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:E2127-33
29. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al, Analysis of tumour specimens at the time of acquired resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240–2247
30. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al, Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011; 3: 75ra26
31. Chafft J, Oxnard G, Sima C, et al, Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. Clin Cancer Res 17: 6298–6303
32. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7. National Comprehensive Cancer Network. 2015; Disponível em [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)
33. Qiao X, Zhang Y, Wang J, et al, Subsequent treatment of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure in patients with advanced lung adenocarcinoma. Thoracic Cancer. 6 678–686
34. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al, Chemotherapy With Erlotinib or Chemotherapy Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. The Oncologist. 18:1214–1220
35. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al, Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IM-PRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 16: 990–98
36. Kwak EL, Sordella S, Bell DW, Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, vol. 102, no. 21, 7665–7670
37. Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, et al, Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:3076-83
38. Miller VA, Hirsh V, Cadrañel J et al, Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial, The Lancet Oncology, vol. 13, no. 5, pp. 528– 538, 2012
39. Engelman JA, Zejnullah K, Gale CM et al, PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib, Cancer Research, vol. 67, no. 24, pp. 11924–11932, 2007
40. Godin-Heymann N, Ulkus L, Brannigan BW, et al, The T790M “gatekeeper” mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor. Mol Cancer Ther 2008; 7: 874–879
41. Walter AO, Sjin RTT, Haringsma HJ, et al, Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC. Cancer Discov 2013; 3: 1404–1415
42. Jänna PA, Yang J, Kim DW et al, AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2015;372:1689-99
43. Kim TM, Song A, Kim DW, et al, Mechanisms of Acquired Resistance to AZD9291 – A Mutation-Selective, Irreversible EGFR Inhibitor, Thorac Oncol. 2015;10: 1736–1744
44. Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, et al, Activity and tolerability of afatinib (BIBW2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib, Journal Of Clinical Oncology, vol. 29, supplement, abstract 7525, 2011
45. Witt SE, Gemmill RM, Hirsch FR, et al, Restoring E-cadherin expression increases sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines. Cancer Res 2006; 66: 944-950

## Nódulos pulmonares: e agora? *Pulmonary nodules: what now?*

Pedro Ulisses Brito\*, Ana Figueiredo

Serviço de Pneumologia B, CHUC – H. Geral  
\* pedro.ulisses@gmail.com

### RESUMO

**Introdução e objetivos:** A descoberta incidental em indivíduos assintomáticos de nódulos pulmonares em radiografias ou tomografias computadorizadas torácicas, levaram à necessidade de criar Normas de Orientação Clínica para avaliação e seguimento destes doentes. O clássico termo “nódulo solitário do pulmão”, definido na era da telerradiografia torácica deixou de fazer sentido, e atualmente os nódulos pulmonares são na sua grande maioria avaliados por TC, que permite uma melhor caracterização em termos de tamanho, densidade e número. Surgem assim três novas questões: os nódulos infra centimétricos (com 8 milímetros ou menos de diâmetro), os nódulos não-sólidos e a deteção cada vez mais frequente de nódulos múltiplos. Pretendemos com este artigo fazer uma revisão crítica da bibliografia existente.

**Palavras-chave:** nódulo pulmonar, nódulo incidental, normas de orientação clínica

### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The incidental finding of pulmonary nodules on radiographs or chest scans in asymptomatic individuals, led to the necessity to create Guidelines for evaluation and follow-up of these patients. The classic term “solitary pulmonary nodule”, defined in the era of thoracic X-ray, has now ceased to make sense, and currently the lung nodules are mostly evaluated by CT scan, which allows a better characterization in terms of size, density and number of lesions. Three new questions arise: infra-centimeter nodules (8 millimeters or less in diameter), non-solid nodules, and the increasingly frequent detection of multiple nodules. With this article we propose to make a critical review of the existing bibliography.

**Key-words:** pulmonary nodule, lung nodule, incidental nodule, guidelines

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Nódulos pulmonares são opacidades radiográficas arredondadas, bem ou mal definidas, medindo menos de 3 cm.<sup>1</sup>

Por definição, o nódulo pulmonar solitário é uma opacidade radiográfica única, de limites bem definidos, que mede até 3 cm de diâmetro, envolvido por pulmão normal, sem atelectasia associada, aumento hilar, ou derrame pleural.<sup>2</sup> A prevalência ronda os 0.2% em estudos mais antigos recorrendo à telerradiografia torácica, até 40 a 60% em ensaios clínicos de rastreio do cancro do pulmão, efetuados com recurso à tomografia computadorizada (TC) de baixa dose.<sup>3</sup>

O uso disseminado da TC, para estudo de patologia torácica ou mesmo extratorácica que inclua cortes da porção inferior do tórax, e a sua crescente resolução, levou a um aumento significativo na deteção incidental de nódulos do pulmão<sup>4,5</sup>. Anualmente, em todo o mundo, são detetados nódulos pulmonares em mais de um milhão de pessoas, levantando sempre a dúvida sobre o seu potencial de malignidade<sup>6</sup>.

O clássico termo “nódulo solitário do pulmão”, definido na era da telerradiografia torácica deixou de fazer sentido, e atualmente os nódulos pulmonares são na sua grande maioria avaliados por TC, que permite uma melhor caracterização em termos de tamanho, densidade e número. Surgem assim três novas questões: os nódulos infra centimétricos (com 8 milímetros ou menos de diâmetro), os nódulos não-sólidos e a deteção cada vez mais frequente de nódulos múltiplos. Os nódulos infra centimétricos, raramente detetados na telerradiografia do tórax, têm ganho uma maior importância nos últimos anos, levantando dúvidas quanto à pertinência e modo de avaliação, até porque o seu tamanho reduzido limita a utilização de determinados exames imagiológicos como a Tomografia de Emissão de Positrões

(PET) associada à TC, e de algumas técnicas complementares de diagnóstico mais invasivas. Os nódulos com 3 mm ou menores são classificados como micronódulos, e raramente têm significado clínico ou é recomendado o seu seguimento. A dúvida permanece, no entanto, quanto às dimensões mínimas a partir das quais deve haver um seguimento regular destas opacidades<sup>5-8</sup>. Quando são detetados vários nódulos infra centimétricos em simultâneo, habitualmente o seguimento é feito tendo em conta o nódulo mais suspeito de malignidade, designado como nódulo dominante. Os nódulos não-sólidos ou em vidro despolido são nódulos com uma densidade difusa que não apaga as imagens brônquicas e vasculares. Podem por vezes ter associado um componente sólido (nódulos mistos, semissólidos ou em vidro despolido com um componente sólido)<sup>1</sup>. Numerosos estudos documentaram uma clara correlação entre estas opacidades e o diagnóstico de adenocarcinoma do pulmão<sup>9-12</sup>, muito de acordo com a nova classificação da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS)<sup>13</sup>. Inúmeros estudos apontam atualmente para o facto de que quanto maior o componente sólido destas lesões, pior o prognóstico da doença<sup>10,14-18</sup>.

Enquanto os nódulos no decurso de programas de rastreio do cancro do pulmão são detetados em indivíduos com fatores de risco, sem comorbilidades graves, e dispostos a efetuar os exames imagiológicos e invasivos propostos caso se detete algum nódulo, quando falamos de diagnóstico incidental de nódulos pulmonares o fluxograma de seguimento tem que ser necessariamente diferente. As Normas de Orientação Clínica (NOCs) existentes para programas de rastreio foram desenvolvidas pelo *American College of Radiology* (ACR) – *Lung Imaging Reporting and Data System* (Lung-RADS)<sup>19</sup>, enquanto que as NOCs atualmente existentes para avaliação e seguimento de nó-

dulos pulmonares detetados incidentalmente foram desenvolvidas pelo *American College of Chest Physicians* (ACCP)<sup>7</sup>, pela *British Thoracic Society* (BTS)<sup>20</sup> e pela *Fleischner Society*<sup>8</sup>. É sobre este último grupo (deteção incidental) que pretendemos fazer uma revisão crítica da bibliografia existente.

## AVALIAÇÃO INICIAL

A grande maioria dos nódulos pulmonares detetados incidentalmente, particularmente os de menores dimensões, têm uma etiologia benigna (Tabela I), mas ao avaliar cada caso é necessário

Tabela I. Diagnósticos diferenciais de nódulos pulmonares

Categoria	Exemplos
Infeccioso	Tuberculose Micobactéria atípica Fungo (histoplasmose, coccidiomicose, criptococose) Parasita Nocárdia Sarampo <i>Pneumocystis jiroveci</i> Pneumonia redonda Abcesso pulmonar Embolia séptica Bolha infectada
Tumoral benigno	Hamartoma pulmonar Tumores mesenquimatosos benignos (lipoma, fibroma, condroma, hemangioma, leiomioma) Tumores neuronais (schwannoma, neurofibroma) Pneumocitoma esclerosante Granuloma plasmocitário Endometriose
Tumoral maligno	Cancro do pulmão Tumores neuroendócrinos (bem, moderadamente e pouco diferenciados) Metástases Teratoma maligno
Vascular	Hematoma Malformação arteriovenosa Aneurisma da artéria pulmonar Varizes venosas pulmonares Enfarte pulmonar
Congénito	Quisto broncogénico Sequestro pulmonar
Inflamatório	Nódulos reumatoideos Granulomatose com poliangeite (Wegener) Polangiite microscópica Sarcoidose
Linfático	Nódulo linfático intrapulmonar Linfoma
Miscelânea	Atelectasia redonda Pneumonia lipoide Amiloidose Impactação mucosa (mucocelo) Cicatriz focal

Adaptado de Barjaktarevic et al<sup>5</sup>

pesar por um lado o risco de atrasar ou deixar passar um diagnóstico de cancro do pulmão, e por outro lado os riscos de procedimentos mais invasivos em doentes com nódulos benignos. O grande desafio é conseguir diferenciar nódulos benignos de malignos com o mínimo de exames e com o mínimo de invasibilidade possível, o que nem sempre é fácil!

O primeiro passo é tentar obter exames imagiológicos torácicos anteriores para avaliar da existência prévia das lesões e a sua evolução ao longo do tempo em termos de tamanho e densidade. Esta avaliação inicial, se possível, pode influenciar decisivamente o curso da investigação.

Numa primeira fase há que excluir patologia infeciosa, inflamatória ou vascular. Excluídos estes diagnósticos, e antes de se avançar no estudo destes pacientes é importante determinar o seu desejo neste sentido e avaliar a sua capacidade/*performance status* para resistir a um eventual tratamento curativo (curativo ou paliativo), tendo em mente a inconveniência, risco e custos implicados.

Se a decisão for continuar a investigação, há que estimar a probabilidade ou risco de neoplasia, avaliar as comorbilidades do doente e risco cirúrgico, e de acordo com estas variáveis decidir o passo seguinte.

Com a evolução tecnológica recente a escolha dos exames imagiológicos e das técnicas de diagnóstico tem alterado profundamente os fluxogramas de decisão, sendo muitas vezes, no entanto a escolha destes meios complementares de diagnóstico determinada pela disponibilidade e acessibilidade dos mesmos. Em termos imagiológicos, depois da telerradiografia torácica, da TC de alta resolução e da Ressonância Magnética (RM), surgiram a TC de baixa dose e as imagens funcionais (PET TC, e mais recentemente a TC de contraste dinâmico, a RM dinâmica e a TC de emissão de fotão único – SPECT). Quando é necessária a

obtenção de amostras tecidulares ou citológicas, as NOCs recomendam sempre que possível a utilização de técnicas minimamente invasivas (Broncofibroscopia-BF, Ecografia Endobrônquica-EBUS, Biópsia trans-torácica-BTT), e a presença de um Anátomo-Patologista na sala onde se realiza o exame de forma a garantir a qualidade e quantidade do material colhido<sup>21,22,23</sup>.

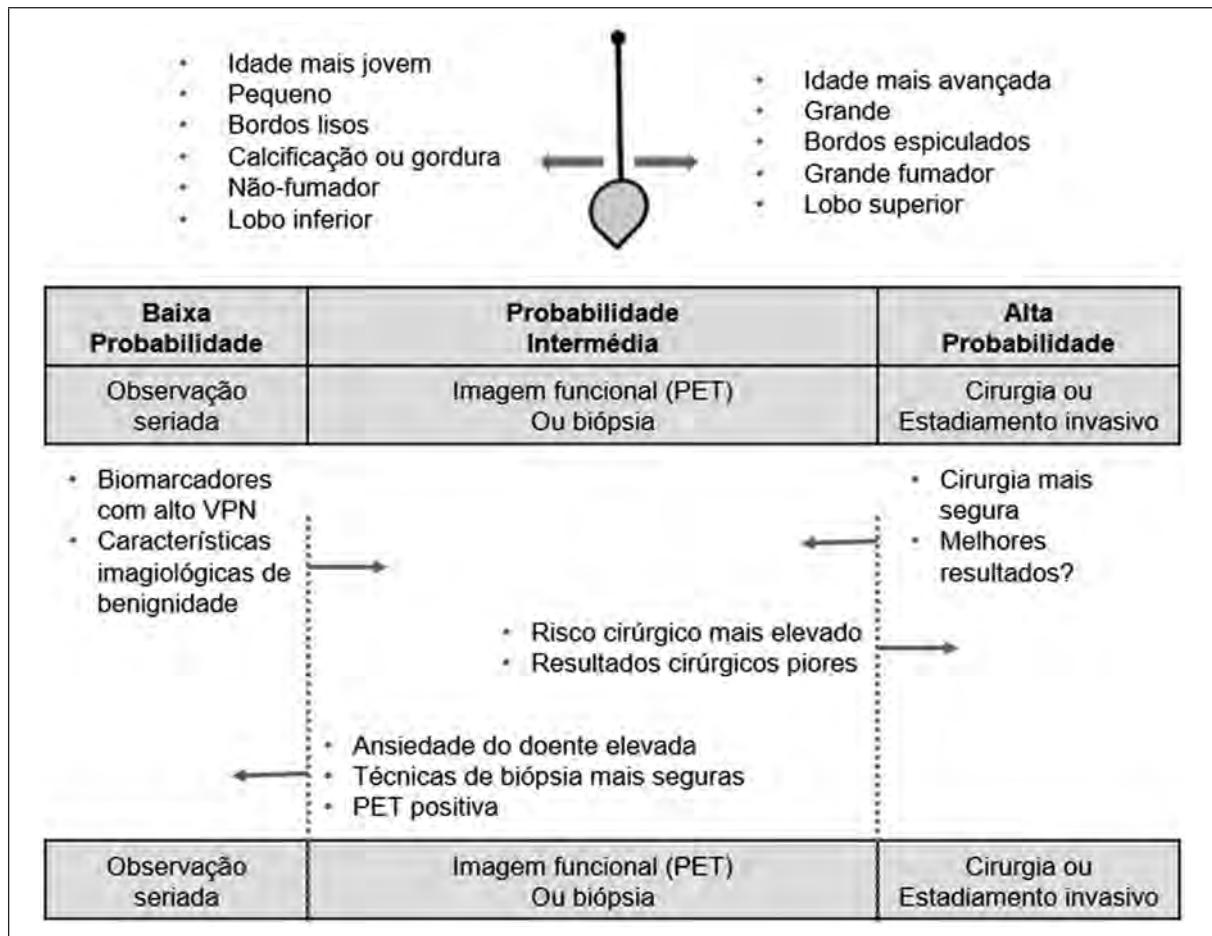
Permitindo-nos espreitar um futuro não muito distante, conseguimos imaginar a importância que novas técnicas como as biópsias líquidas, as análises da mucosa respiratória e do ar exalado, coadjuvadas por técnicas moleculares como a *Next Generation Sequencing* (NGS), a *multiplex polymerase chain reaction* (MPCR) e a tecnologia de *microarray* poderão ter quer no rastreio quer no seguimento e avaliação de nódulos do pulmão detetados incidentalmente<sup>5</sup>.

## ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE OU RISCO DE NEOPLASIA

A estimativa da probabilidade de malignidade baseia-se nos fatores de risco do doente e nas características do nódulo. Os nódulos com muito baixa probabilidade de malignidade geralmente só requerem seguimento imanológico, os de alta probabilidade necessitam de avaliação histológica urgente ou alguns casos orientação direta para cirurgia. A grande dúvida e variação entre NOCs está na orientação a dar aos nódulos com probabilidade intermédia de malignidade.<sup>5</sup> (Figura 1)

Os fatores de risco do doente incluem a idade, hábitos tabágicos, outras doenças pulmonares associadas ao tabagismo, exposição a carcinogêneos inalados e história de doença neoplásica.<sup>2,5,7,24</sup>

Quanto às características do nódulo, os parâmetros mais avaliados são o tamanho, o con-



Adaptado de Barjaktarevic et al<sup>5</sup>

**Figura 1.** A determinação da probabilidade de malignidade de um nódulo baseada nas características imiológicas e do doente, pode ser representada como um pêndulo que oscila entre benigno e maligno dependendo de inúmeros fatores. O ponto de corte entre probabilidade baixa, intermédia e alta, e as opções de seguimento decorrentes não são rígidas e podem ser influenciadas pelas características imiológicas, estado da arte local, comorbilidades e preferências do doente. No futuro poderão ainda vir a ser influenciadas pelos novos biomarcadores de risco e diagnósticos.

torno, a localização, a densidade e o tempo de duplicação. Quanto maior o nódulo, maior o risco de malignidade.<sup>8,25</sup> Embora se continuem a usar medidas planares para avaliação do tamanho dos nódulos (o maior diâmetro ou dois

diâmetros perpendiculares), a avaliação volumétrica, usando programas de software informático, por ser mais exata começa a ganhar importância, tendo um lugar garantido no futuro para avaliação das lesões.<sup>5,26-28</sup> Características

morfológicas que sugerem malignidade na TC incluem margens espiculadas ou irregulares, a presença de pseudocavitação ou cavitação, especialmente quando associada a uma parede espessa e irregular, retracção pleural, localização nos lobos superiores ou no prolongamento dum vaso.<sup>8,29,30</sup> Nódulos com um tempo de duplicação inferior a 37 dias ou superior a 465 dias geralmente são benignos, associados a infecção e hematomas, respetivamente. Nos nódulos sólidos, a ausência de crescimento durante um período de 2 anos é classicamente considerada como critério de benignidade<sup>2</sup>, já nos nódulos em vidro despolido, devido ao seu crescimento mais lento, o tempo mínimo de seguimento deverá ser de três anos. As opacidades em vidro despolido podem significar infecção, hemorragia, edema ou neoplasia. Neste último caso, como já foi referido, têm geralmente um comportamento indolente que implica uma vigilância prolongada. No entanto, o aparecimento de um componente sólido superior a 5mm implica a realização de biópsia, uma vez que os nódulos semissólidos têm uma probabilidade de malignidade superior à dos nódulos sólidos, sendo esta probabilidade tanto maior quanto maior for o componente sólido<sup>31</sup>. Ainda em termos de densidade, o facto isolado com maior valor preditivo de benignidade é a presença de determinados padrões de calcificação no interior do nódulo: difusas, centrais, laminadas ou com aspecto de pipoca, cobrindo mais de 10% do nódulo<sup>3</sup>. É também altamente indicadora de benignidade a presença de gordura.

Com base nestes dados, a estimativa da probabilidade de malignidade pode ser feita de forma subjetiva (decisão clínica), ou quantitativamente através de modelos validados (*Mayo Clinic model*, *Matsuki model*, *Herder model*, *VA cooperative model*, entre outros)<sup>32-35</sup>. Os modelos mais recen-

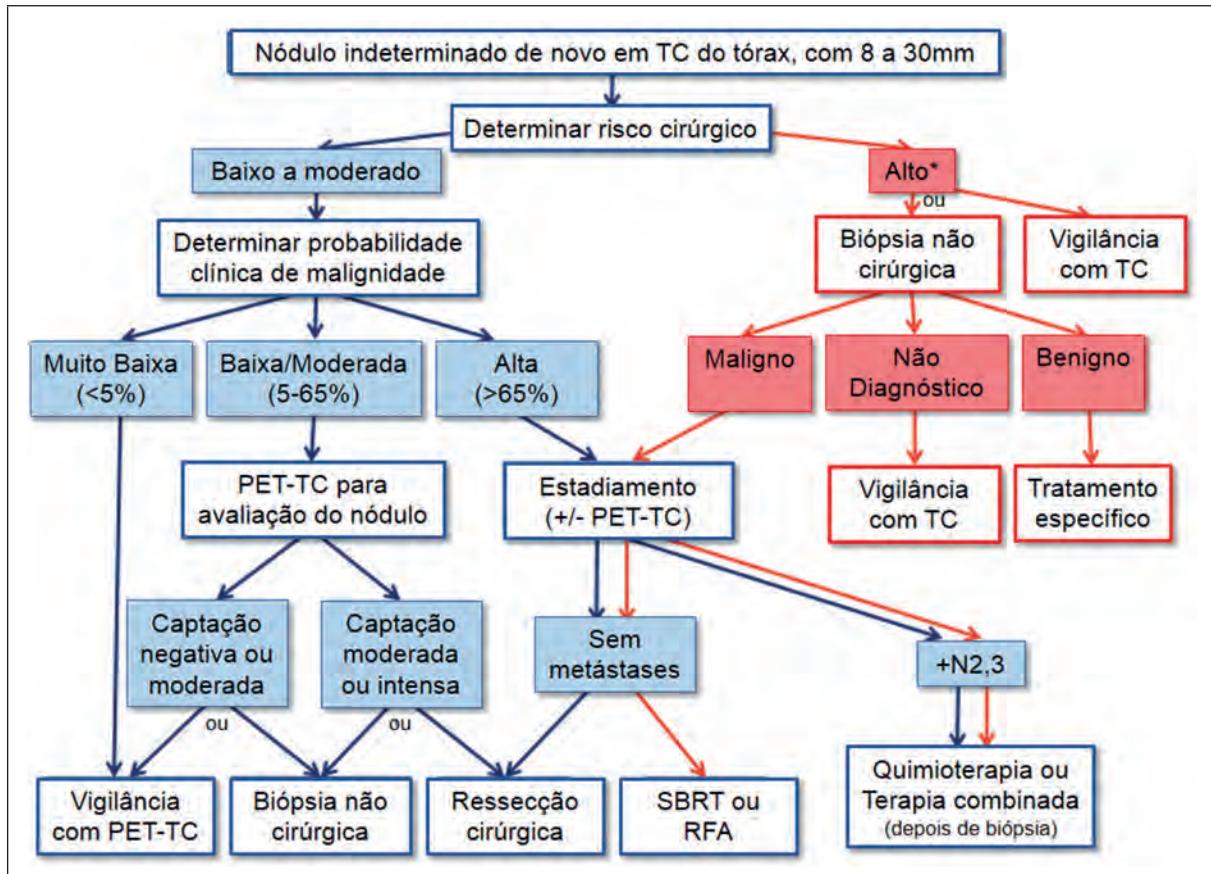
tes incluem já avaliações por PET TC, e muitos destes modelos estão disponíveis na internet sob a forma de calculadoras.

Num estudo de Tanner, publicado em 2015 (*Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists – a Multicenter Observational Study*)<sup>36</sup>, o autor conclui que apesar dos avanços na área da imagiologia e técnicas de biópsia minimamente invasivas, continua a ser frequente a utilização de biópsias cirúrgicas de nódulos considerados de baixo risco de malignidade. Esta conclusão levou à realização de um estudo prospectivo posterior que visava comparar a estimativa de probabilidade de malignidade intuitiva (decisão clínica) com a efetuada através de modelos quantitativos. Os resultados publicados recentemente vêm reforçar outras publicações anteriores: a avaliação clínica da probabilidade de malignidade foi mais correta do que a efetuada através de modelos quantitativos validados. No entanto, apesar desta correta intuição por parte dos clínicos, como já tinha acontecido no estudo precedente, os Pneumologistas não seguiram as NOCs disponíveis para escolher o exame seguinte em 61% dos casos, optando muitas vezes por exames mais invasivos do que os preconizados.<sup>4</sup>

## NÓDULOS SÓLIDOS COM DIÂMETRO > 8MM

As NOCs para avaliação de nódulos pulmonares com diâmetro superior a 8mm não sofreram alterações significativas ao longo dos últimos anos, com exceção da inclusão da PET TC como exame de avaliação imagiológica, técnicas de biópsia minimamente invasivas e novas propostas terapêuticas. Continuam a ser atuais as NOCS da ACCP, publicadas em 2013<sup>7</sup> (Figura 2)

Para os doentes com uma baixa probabilidade de malignidade, não está estipulado o intervalo



Adaptado de Gould et al<sup>7</sup>

**Figura 2.** Algoritmo de seguimento de indivíduos com nódulos sólidos com diâmetros entre os 8 e os 30 mm. \*Nos indivíduos com risco cirúrgico elevado, recomenda-se seguimento com TC (quando a probabilidade de malignidade é baixa a moderada), ou biópsia não-cirúrgica (quando a probabilidade clínica de malignidade é moderada a elevada). SBRT= Stereotactic Body Radiotherapy. RFA= Radiofrequency Ablation.

de tempo ideal entre os exames de imagem, mas a prática padrão é obter TCs de seguimento entre 3 a 6 meses, 9 a 12 meses, e 18 a 24 meses. Dados recentes sugerem que a taxa de crescimento das neoplasias pulmonares pode não ser constante e que uma diminuição do tamanho é observada em cerca de 20% das lesões malignas. Os tempos de duplicação para nódulos malignos

são altamente variáveis, mas os nódulos sólidos geralmente têm tempos de duplicação entre 20 e 400 dias. Devido a isso, a estabilidade radiográfica de 2 anos de um nódulo sólido implica fortemente uma etiologia benigna.

A biópsia não-cirúrgica deve ser considerada quando existe discordância entre a probabilidade de malignidade e os achados imágicos, em

casos de baixa a moderada probabilidade de malignidade (10 a 60%), quando há suspeita de diagnóstico benigno que exija tratamento médico específico, ou quando um doente bem informado deseja ter uma prova de malignidade antes de avançar para tratamento cirúrgico. O diagnóstico cirúrgico deve ser considerado quando há uma alta probabilidade clínica de malignidade (> 65%), teste de imagem funcional marcadamente positivo e quando a biópsia não cirúrgica é suspeita de malignidade.

## OUTROS NÓDULOS

Fundada em 1969, a *Fleischner Society* é uma sociedade médica multidisciplinar dedicada ao diagnóstico e tratamento de doenças torácicas. Em 2005, tentando colmatar uma lacuna existente na literatura, esta sociedade publicou NOCs para a avaliação e seguimento de nódulos pulmonares sólidos com menos de 8mm detetados incidentalmente em TCs de indivíduos com mais de 35 anos, imunocompetentes e sem história de neoplasia<sup>37</sup>. Em 2013, recomendações para avaliação de nódulos pulmonares sub-sólidos detectados em TC veio complementar a publicação inicial<sup>31</sup>. Mais recentemente uma nova publicação compilou e atualizou estes dados, criando as NOCs para avaliação de nódulos pulmonares detectados incidentalmente por TC mais atualizadas à data.<sup>8</sup>

Tendo em conta o estado da arte nesta área, para os nódulos sólidos a proposta de dimensão mínima considerada para seguimento passou de 4 para 6mm, e o número de avaliações de seguimento para nódulos estáveis foi diminuído. No caso dos nódulos sub-sólidos, um período mais longo é recomendado antes da primeira reavaliação, e o tempo de seguimento foi alargado para

5 anos. As datas de seguimento passam a ser intervalos de tempo e não datas fixas, de forma a permitir aos radiologistas, clínicos e doentes ajustar estes exames aos fatores de risco e preferências individuais.

## NÓDULOS SÓLIDOS COM DIÂMETRO < 8MM E MÚLTIPLOS

Ainda não existem verdadeiros preditores de malignidade para estes nódulos, mas à semelhança de nódulos maiores, a probabilidade de malignidade depende dos fatores de risco do paciente, dimensão do nódulo e morfologia. A abordagem ótima destes nódulos permanece problemática, devido principalmente às suas reduzidas dimensões que condicionam dificuldades na sua caracterização funcional, na realização da biópsia e pela prevalência relativamente baixa de malignidade que condiciona conflitos entre o risco e o benefício do diagnóstico cirúrgico. Por estas razões o seu seguimento é geralmente realizado por TC seriada. Na base da decisão relativamente à frequência e duração do seguimento devem estar várias considerações, incluindo fatores de risco clínicos, tamanho do nódulo, a taxa variável de crescimento do nódulo bem como as limitações das técnicas disponíveis para a avaliação do crescimento dos nódulos, a dose de radiação a que o paciente será exposto, fatores de risco para complicações cirúrgicas e o custo.

No caso de nódulos múltiplos, a sua presença é frequente em exames de rotina e são geralmente benignos (granulomas residuais de infecção prévia, nódulos linfáticos intrapulmonares). Se existir um nódulo de maiores dimensões ou morfológicamente suspeito, deve ser avaliado como um nódulo solitário.

**Tabela II.** Normas de Orientação Clínica da *Fleischner Society* para seguimento de nódulos pulmonares sólidos detectados incidentalmente em adultos

Tipo de nódulo	Tamanho			Comentários
	<6mm (<100 mm <sup>3</sup> )	6-8mm (100-250 mm <sup>3</sup> )	>8mm (>250mm <sup>3</sup> )	
<b>Solitário</b>				
Baixo Risco	Sem seguimento	TC aos 6-12M, depois ponderar TC aos 18-24M	Ponderar TC, PET-TC ou biópsia aos 3M	Nódulos com menos de 6mm não necessitam de seguimento, mas doentes de alto risco com morfologia suspeita, localização no lobo superior, ou ambos, podem justificar seguimento durante 12M (recomendação 1A)
Alto Risco	TC opcional aos 12M	TC aos 6-12M e aos 18-24M	Ponderar TC, PET-TC ou biópsia aos 3M	Nódulos com menos de 6mm não necessitam de seguimento, mas doentes de alto risco com morfologia suspeita, localização no lobo superior, ou ambos, podem justificar seguimento durante 12M (recomendação 1A)
<b>Múltiplos</b>				
Baixo Risco	Sem seguimento	TC aos 3-6M, depois ponderar TC aos 18-24M	TC aos 3-6M, depois ponderar TC aos 18-24M	Utilizar o nódulo mais suspeito como guia para determinar o seguimento. Os intervalos de seguimento podem variar de acordo com o tamanho e o risco (Recomendação 2A)
Alto Risco	TC opcional aos 12M	TC aos 3-6M e aos 18-24M	TC aos 3-6M e aos 18-24M	Utilizar o nódulo mais suspeito como guia para determinar o seguimento. Os intervalos de seguimento podem variar de acordo com o tamanho e o risco (Recomendação 2A)

Adaptado de Mac Mahon et al<sup>8</sup>

### NÓDULOS SUB-SÓLIDOS ISOLADOS E MÚLTIPLOS

A necessidade da avaliação dos nódulos sub-sólidos surge da alta frequência com que se identificam estas lesões, o que em parte se deve à ampla disponibilidade e evolução da TC, possibilitando a realização de cortes extremamente finos. Vários estudos documentaram estreitas correlações entre a TC e os achados patológicos

em pacientes com pequenas lesões sub-sólidas persistentes e puras, particularmente aquelas com menos de 5 mm. Estas representam frequentemente focos de hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), lesão pré-maligna, proporcionando um impacto importante no prognóstico destes pacientes.

As recomendações existentes para a abordagem destas lesões têm em consideração predominantemente o seu aspecto imanológico (den-

sidade e dimensão), dando menor importância aos fatores de risco, embora com a ressalva que cada indivíduo deve ser interpretado tendo em conta o seu contexto clínico.

São divididos em nódulos sub-sólidos puros (em vidro despolido) e nódulos sub-sólidos com componente sólido (> 50% de vidro despolido). As recomendações são baseadas em vários pressupostos, incluindo a prevalência relativamente alta de doença pré-maligna e maligna, a incerteza sobre a sensibilidade da PET TC e da biópsia por

agulha, os desafios associados à medição e identificação do crescimento em TCs seriadas, com taxas de crescimento que variam entre 400 e 800 dias (tendo sido relatados tempos de duplicação até 1.500 dias), e o prognóstico incerto da doença pré-maligna e adenocarcinoma *in situ* (AIS).

Entre indivíduos com nódulos sub-sólidos ressecados, a prevalência de doença pré-maligna ou maligna é alta, e a frequência de HAA, AIS e adenocarcinoma invasivo variam em função da sua densidade e tamanho. Nódulos em vidro des-

**Tabela III.** Normas de Orientação Clínica da Fleischner Society para seguimento de nódulos pulmonares sub-sólidos detetados incidentalmente em adultos

Tipo de nódulo	Tamanho		Comentários
	<6mm (<100 mm <sup>3</sup> )	≥6mm (≥100 mm <sup>3</sup> )	
<b>Solitário</b>			
Em vidro despolido	Sem seguimento	TC aos 6-12M para confirmar persistência e posteriormente de 2/2 anos até aos 5 anos	Nalguns nódulos suspeitos com <6mm, considerar seguimento aos 2 e 4 anos. Se aparecer um componente sólido ou aumentar de tamanho, considerar cirurgia (recomendações 3A e 4A)
Com componente sólido	Sem seguimento	TC aos 3-6M para confirmar persistência. Se se mantiver estável e com o componente sólido <6mm, fará TC anual até aos 5 anos	Na prática os nódulos mistos (em vidro despolido com componente sólido) só podem ser definidos como tal se ≥6mm. Os nódulos com <6mm geralmente não requerem seguimento. Nódulos mistos com componente sólido ≥6mm que persistem devem ser considerados muito suspeitos (recomendações 4A-4C)
Múltiplos	TC aos 3-6M. Se estáveis, ponderar TC aos 2 e 4 anos	TC aos 3-6M. O seguimento subsequente é baseado no(s) nódulo(s) mais suspeito(s)	Nódulos múltiplos em vidro despolido <6mm habitualmente são benignos, mas o seguimento deve ser considerado em doentes selecionados de alto risco, aos 2 e 4 anos (recomendação 5A)

Adaptado de Mac Mahon et al<sup>8</sup>

polido puro de pequenas dimensões (<10 mm), normalmente representam HAA ou AIS sendo o adenocarcinoma invasivo raro (a sua frequência é maior nos nódulos com > 10 mm, variando em 10% a 50%). O AIS e o adenocarcinoma invasivo são especialmente prevalentes nos nódulos sub-sólidos que têm um componente sólido grande (> 50%), e naqueles que apresentam aparecimento de componente sólido num nódulo previamente em vidro despolido.

### CONCLUSÃO

A avaliação destes doentes tem que ser feita de forma sistemática, e sempre que possível seguindo as NOCs existentes, de modo a conseguir diferenciar nódulos benignos de malignos atem-padamente e com o mínimo de exames e o mí-nimo de invasibilidade possível

### BIBLIOGRAFIA

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008; 246(3): 697-722
2. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348 (25): 2535 – 2542
3. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(4):363–372
4. Tanner NT, Porter A, Gould M, Li XJ, Vachani A, Silvestri GA, Physician assessment of pre-test probability of malignancy and adherence with guidelines for pulmonary nodule evaluation, *CHEST* 2017, doi: 10.1016/j.chest.2017.01.018
5. Barjaktarevic I, Arenberg D, Grimes BS et al. Indeterminate Pulmonary Nodules: How to Minimize Harm. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37: 689–707.
6. Gould MK, Tang T, Liu IL, et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(10):1208–1214
7. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5, Suppl):e93S–e120S
8. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017 Feb 23:161659. doi: 10.1148/radiol.2017161659. [Epub ahead of print]
9. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007;245(1):267–275
10. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):991–996
11. Yang ZG, Sone S, Takashima S, et al. High-resolution CT analysis of small peripheral lung adenocarcinomas revealed on screening helical CT. *Am J Roentgenol* 2001;176(6):1399–1407.
12. Qiu ZX, Cheng Y, Liu D et al. Clinical, pathological, and radiological characteristics of solitary ground-glass opacity lung nodules on high-resolution computed tomography. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016;12:1445–1453
13. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):244–285
14. Ikeda N, Maeda J, Yashima K, et al. A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2004;78(3):1011–1016
15. Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, et al. Prognostic value of bronchioloalveolar carcinoma component of small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999;68(6):2069–2073
16. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, et al. Proportion of ground-glass opacity on highresolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung: a predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(2):278–284

17. Ohde Y, Nagai K, Yoshida J, et al. The proportion of consolidation to ground-glass opacity on high resolution CT is a good predictor for distinguishing the population of non-invasive peripheral adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2003;42(3):303–310
18. Yip R, Henschke CI, Xu DM, et al. Lung Cancers Manifesting as Part-Solid Nodules in the National Lung Screening Trial. *Am J Roentg* 2017; 208:1–11
19. Radiology ACOLung CT Screening Reporting and Data System (LungRADS). Available at <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>
20. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al; British Thoracic Society Pulmonary Nodule Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70(Suppl 2):ii1–ii54
21. Gaga M, Powell CA, Schraufnagel DE, et al; ATS/ERS Task Force on the Role of the Pulmonologist in the Management of Lung Cancer. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(4):503–507
22. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study. *Respiration* 2013;85(6):486–492
23. Tsou MH, Tsai SF, Chan KY, et al. CT-guided needle biopsy: value of on-site cytopathologic evaluation of core specimen touch preparations. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(1):71–76
24. Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:272–278
25. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369(10):920–931
26. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54(2):177–184
27. Heuvelmans MA, Oudkerk M, de Bock GH, et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals. *Eur Radiol* 2013; 23(7):1836–1845
28. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361(23):2221–2229
29. Furuya K, Murayama S, Soeda H, et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol* 1999;40(5):496–504
30. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000;20(1): 43–58
31. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013; 266(1):304–317
32. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157(8):849–855
33. Matsuki Y, Nakamura K, Watanabe H, et al. Usefulness of an artificial neural network for differentiating benign from malignant pulmonary nodules on high-resolution CT: evaluation with receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):657–663
34. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128(4):2490–2496
35. Gould MK, Ananth L, Barnett PG Veterans Affairs SNAP Cooperative Study Group. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007;131(2):383–388
36. Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015;148(6):1405–1414.
37. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237(2):395–400.

## Carcinossarcoma pulmonar: A propósito de um caso clínico *Pulmonary carcinosarcomas: Case report*

Rato J<sup>2</sup>, Teixeira E<sup>1,\*</sup>, Ribeiro A<sup>3</sup>, Rodrigues C<sup>4</sup>, Barradas P<sup>5</sup>, Antunes D<sup>6</sup>, Rosal J<sup>7</sup>, Hasmucrai D<sup>1</sup>, Alves P<sup>1</sup>, Vilariça AS<sup>1</sup>, Monteiro J<sup>3</sup>, Sotto Mayor R<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de dia de Pneumologia Oncológica, Hospital Pulido Valente, CHLN

<sup>2</sup> Unidade Funcional de Oncologia, Hospital Nossa Sr<sup>a</sup> do Rosário, CHBM

<sup>3</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Pulido Valente, CHLN

<sup>4</sup> Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Pulido Valente, CHLN

<sup>5</sup> Serviço de Pneumologia, Pneumologia Oncológica (internamento), Hospital Pulido Valente, CHLN

<sup>6</sup> Serviço de Imagiologia, Hospital de Santa Maria, CHLN

<sup>7</sup> Serviço de Pneumologia, Unidade de técnicas endoscópicas, Hospital de Santa Maria, CHLN

\* encarnacaoteixeira@gmail.com

### RESUMO

Os carcinossarcomas pulmonares (CSP) são tumores raros, altamente malignos, caracterizados por um padrão histopatológico bifásico contendo um componente epitelial e sarcomatoso. São tumores com comportamento clínico agressivo e que causam dificuldade de diagnóstico diferencial com outros tumores primários do pulmão ou secundários. É mais frequente nos homens, grandes fumadores e surge por volta dos 60 anos. Devido aos resultados desanimadores da quimioterapia e radioterapia, a cirurgia é a abordagem terapêutica de eleição. O prognóstico é mau, com sobrevivências medianas entre 9-12 meses após ressecção cirúrgica total.

O caso clínico descrito serve de tema à discussão.

**Palavras-chave:** Carcinossarcoma, pulmão, histologia

### ABSTRACT

Pulmonary carcinosarcomas are a rare and highly malignant lung neoplasm characterized by a biphasic histopathological pattern consisting of both epithelial and sarcomatous components. These are tumors with aggressive clinical behavior and cause differential diagnosis with other primary tumors or secondary of the lung. It usually affects men, generally heavy smokers, between the sixth decades of life. Medical treatment, chemotherapy and radiotherapy are not active in this kind of tumor, so surgery is the treatment of choice. Prognosis is poor with a median survival time of 9 to 12 months after total surgical resection.

The clinical case described is the subject of discussion

**Keywords:** Carcinosarcoma, lung, histology

## INTRODUÇÃO

O Carcinossarcoma pulmonar (CSP) é um tumor raro, que foi inicialmente definido em 1908 por Kika *et al.*, como um carcinoma de não pequenas células, pouco diferenciado, contendo um componente com características de sarcoma<sup>1,2,3</sup>

As suas características clínicas, métodos de diagnóstico, fatores prognóstico e abordagem terapêutica ainda não estão completamente compreendidos e definidos<sup>4</sup>.

A sua definição foi ambígua até 2004 e ao estabelecimento da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>5</sup>, que divide os carcinomas sarcomatoides do pulmão em: carcinossarcoma, carcinoma pleomórfico, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes e blastoma pulmonar. Não há alterações na terminologia ou critérios de diagnóstico para estes tumores desde então<sup>6</sup>.

É mais comum em homens (4-7.5x) existindo história de tabagismo em 90 % dos casos e por vezes referência a exposição a asbestos como fator de risco. Surge em média por volta dos 60 anos<sup>7,8,9</sup>. A localização pode ser central ou periférica, com predileção para os lobos superiores. O CSP central evolui com tosse, dispneia e hemoptise assim como outras lesões endobrônquicas. O CSP periférico, apresenta-se frequentemente como uma grande massa. Estes tumores são assintomáticos na fase inicial, durante os quais podem envolver os órgãos ou estruturas adjacentes tais como o mediastino, pleura e parede torácica. Devido à heterogeneidade destes tumores a citologia raramente é suficiente para a sua devida caracterização sendo necessária uma biópsia cirúrgica. É um tumor histologicamente bifásico, com uma mistura carcinoma e sarcoma. O componente carcinomatoso é pavimentocelular (45-70%), seguido por adenocarcinoma (20-31%) e

carcinoma de grandes células (10%). Um componente epitelial semelhante chamado adenocarcinoma fetal de alto grau pode ocorrer em quase 20% dos casos<sup>5,7,8</sup>. O estroma maligno ou componente sarcomatoso é frequentemente mal diferenciado (células fusiformes) podendo apresentar áreas de maior diferenciação como rhabdomiossarcoma, seguido de osteossarcoma ou condrossarcoma. Apresenta frequentemente mutações do gene TP53 e raramente KRAS e EGFR<sup>10,11</sup>.

A remoção cirúrgica completa do tumor constitui a abordagem de tratamento desejada. Há informações limitadas sobre as opções de tratamento sistémico tais como quimioterapia e radioterapia<sup>12,13</sup>. Alguns autores defendem o tratamento destes tumores como carcinomas de não pequenas células agressivos e indiferenciados, outros como sarcomas, ou segundo o componente dominante da histologia tumoral, difícil de estabelecer, contudo, sem uma amostra cirúrgica significativa para análise mais pormenorizada do tumor. Se existem metástases à distância, os agentes de quimioterapia considerados mais eficazes são a adriamicina, ifosfamida e dacarbazine com taxas de resposta que podem atingir os 40%<sup>14</sup>. A natureza agressiva e a fraca diferenciação deste tumor, tornam o seu tratamento difícil o que acarreta um prognóstico reservado<sup>15,16</sup>.

O caso relatado demonstra a dificuldade de diagnóstico deste tipo de tumores e coloca problemas da melhor abordagem terapêutica, sobretudo quando a cirurgia não é uma opção.

## CASO CLÍNICO

Doente de 63 anos de idade, sexo masculino, caucasiano, engenheiro, residente em Lisboa. Fumador de 42 UMA, sem outros antecedentes pessoais de relevo. Não fazia terapêutica farmacológica regular. Em Julho 2016 refere apa-



**Figura 1.** Radiografia do tórax PA: hipotransparência de metade superior do hemicampo pulmonar esquerdo com empurramento da traqueia, aspectos sugestivos de volumosa massa.

recimento de dor súbita na omoplata esquerda de predomínio matinal, que foi interpretada como dor muscular. Negava outros sintomas. Por manter as mesmas características após realização de fisioterapia e AINEs efetuou Radiografia do tórax que revelou volumosa massa ocupando a metade superior do hemicampo esquerdo (Fig.1).

Fez tomografia computorizada (TC) do tórax, abdómen e pélvis (01/08/2016) que revelou volumosa lesão do LSE, de contornos lobulados adjacente a região hilar, com 11x6cm sem planos de clivagem com a artéria pulmonar esquerda; imagem nodular 32x17mm adjacente ao hilo hepático podendo traduzir adenopatia (Fig. 2)

Foi referenciado à consulta de Pneumologia Oncológica do Hospital Pulido Valente para investigação.

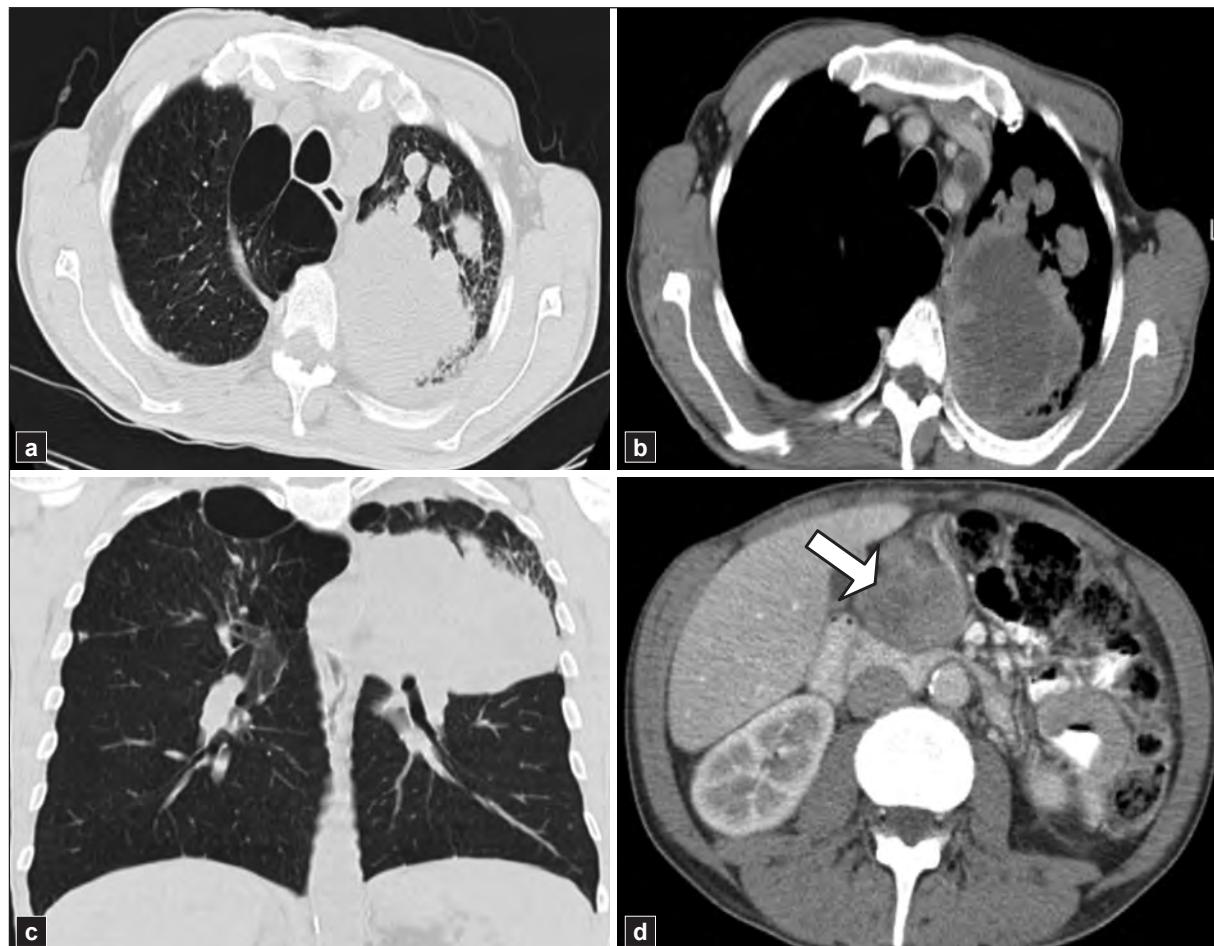
Ao exame objetivo revelava um doente emagrecido, vigil, eupneico, apirético. Peso 55Kg; altura 176cm; TA 137/67mmHg; FC 81/min; sat 96% em ar ambiente. Mucosas ligeiramente descoradas, hidratadas, sem adenomegálias palpáveis. A auscultação cardíaca não revelava alterações. Da avaliação torácica ressaltava apenas à auscultação uma diminuição do murmúrio vesicular na metade superior do hemitórax esquerdo, sem ruidos adventícios. A avaliação do abdômen e membros era normal.

Analiticamente mostrava uma Hb de 9.8g/dL; leucócitos  $20.07 \times 10^9/L$ ; neutrófilos  $17.02 \times 10^9/L$ ; plaquetas  $686 \times 10^9/L$ ; PCR 19.2mg/dL. Ionograma, LDH, função hepática e renal normais. Dos marcadores tumorais pedidos, apenas estavam alterados o CYFRA 21.1- 25.2 ng/mL e NSE 20.7 $\mu$ g/L. Realizou broncofibroscopia que mostrou massa com áreas de necrose a ocultar o segmento anterior e postero-apical do LSE (Fig. 3)

Biópsia brônquica: Fragmentos de tecido necrosado, cartilagem e de mucosa brônquica com infiltração por neoplasia maligna constituída por células dispostas em toalhas e células isoladas; as células são grandes, poligonais ou alongadas, o núcleo grande, vesiculoso, com nucléolo evidente; o citoplasma abundante, eosinofílico; no estudo imunohistoquímico (IHQ) as células são imunorreativas para CK8/18, Vimentina e em menor nº para CD30; negativas para AE1/AE3, CK7, CK20, CDX2, TTF-1, Napsin A, EMA, p40, CK5/6, CD45, CD20, CD3, proteína S100, Melan A, PSA, Desmina, CD34, AML e Antígeno hepatoцитário (Fig.4).

Conclusão: Infiltração por carcinoma sem diferenciação reconhecível; apesar do estudo IHQ não é possível determinar se é primitivo ou metastático.

Nesse sentido prosseguiu a IHQ com imunomarcação para CD10 e ausência de marcação para PAX8, CD117, Fosfatase alcalina placentá-



**Figura 2.** Cortes de TC torácica e abdominal superior: imagens axiais em janela de pulmão (a) e mediastino (b) volumosa massa ocupando a vertente postero-superior do LSE com extenso contacto pleural, densidade e realce heterogéneos por provável necrose central e várias imagens nodulares no parênquima adjacente; formação nodular mediastínica adjacente aos troncos supra-aórticos traduzindo adenopatia; (c) plano coronal em janela de pulmão; (d) plano axial do abdómen superior em janela de partes moles; a seta indica lesão sólida heterogénea anterior ao pâncreas e posterior ao fígado, de mais provável natureza adenopática.

ria e SALL-4. Com a positividade do CD10, CK8/18 e Vimentina sugeriu-se investigação de tumor com origem renal.

Para completar o estadiamento, efetuou tomografia de emissão de positrões (PET/TC) que revelou massa de contorno muito irregular no

pulmão esquerdo (LSE) e áreas centrais de menor atividade metabólica (necrose) SUV 19.7; massa junto ao hilo hepático SUV 8.2 (Fig. 5)

Na investigação renal não havia lesões suspeitas. A tomografia computorizada do crânio foi negativa para depósitos secundários.

## Carcinossarcoma pulmonar: A propósito de um caso clínico

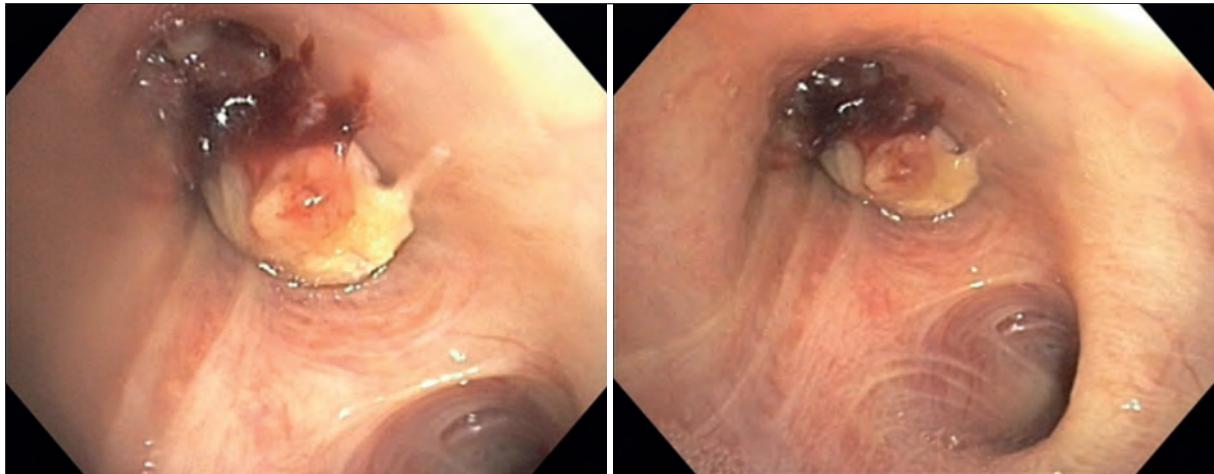


Figura 3. Broncofibroscopia: aspectos endoscópicos

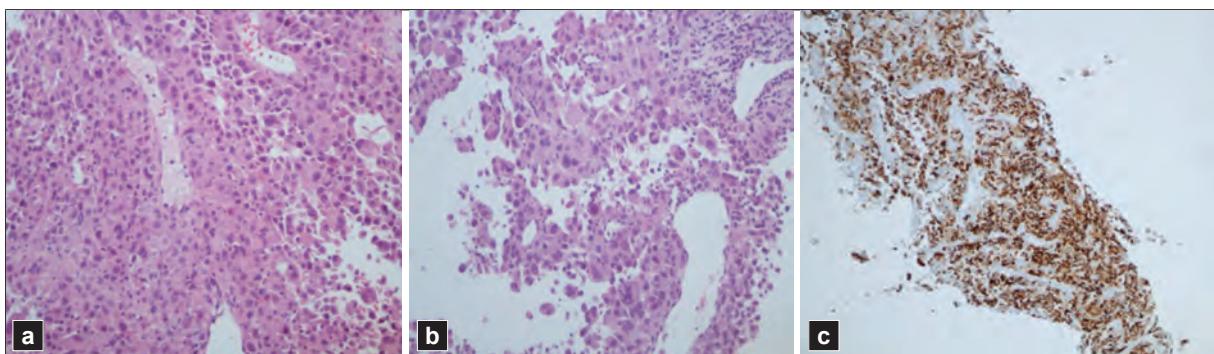


Figura 4. BAnatomia Patológica: a) H&E – células pleomórficas com marcada atipia; b) Positividade para CK8/18



Figura 5. 18FDG PET/TC: planos coronal (a) e axiais (b, c) do tórax e abdómen superior documentando a intensa fixação de FDG da lesão pulmonar e da massa adjacente ao hilo hepático.

Atendendo à indefinição do tipo de tumor e da localização primitiva, foi efetuada biópsia eco-guiada de adenopatias abdominais cujo resultado anatomo-patológico foi: fragmento filiforme com infiltração por carcinoma idêntico ao observado na biopsia brônquica. No estudo IHQ, para além

da imunoreactividade para CK8/18, Vimentina e CD10 observada no exame anterior, há também imunomarcação de grupos de células para EMA; mantém-se negatividade para CK7, TTF1 e Napsin-A (metástase de carcinoma sem diferenciação reconhecível) (Fig. 6).

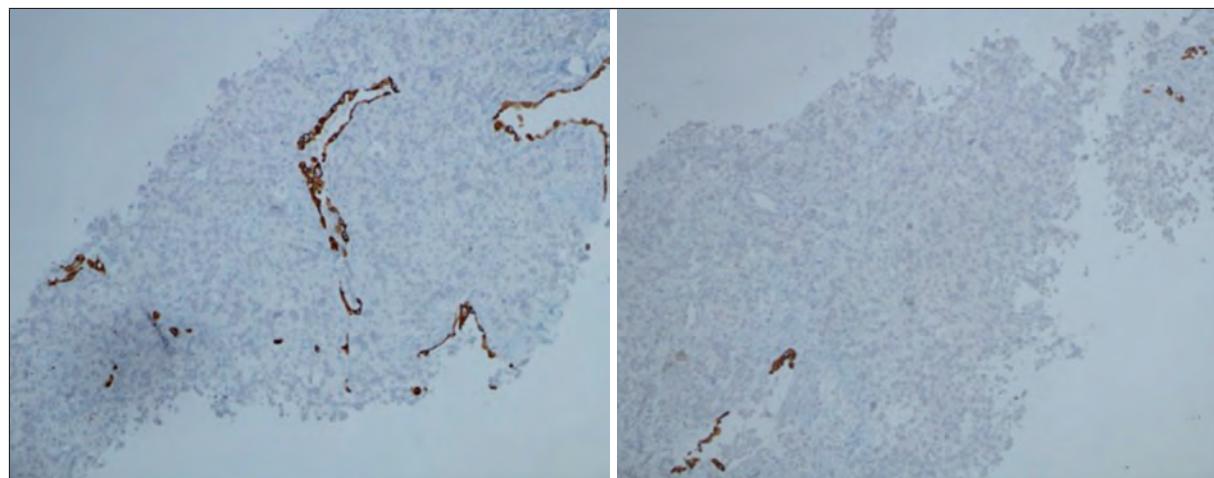


Figura 6. Negatividade para CK7

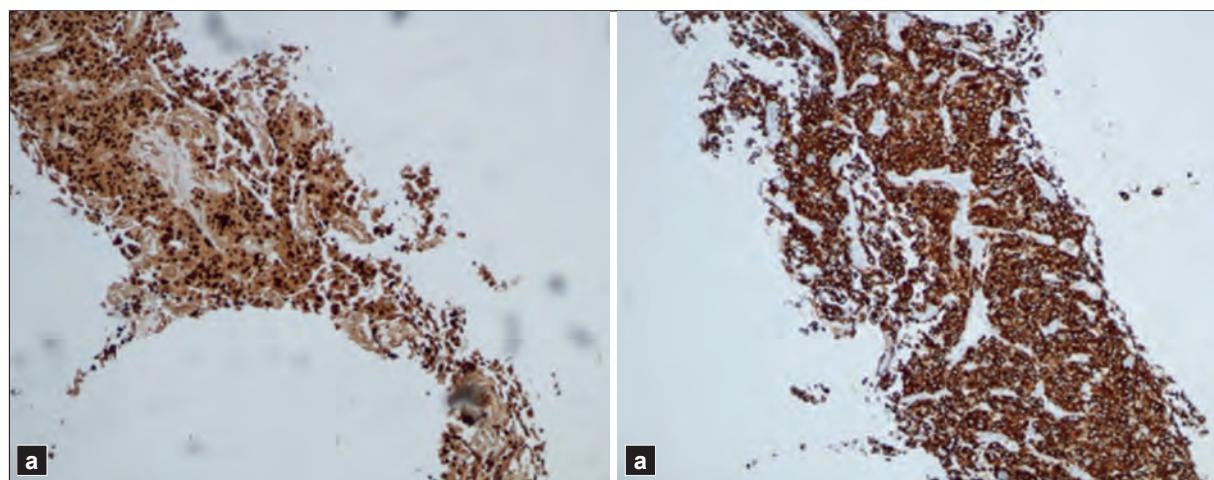


Figura 7. Marcadores com positividade para sarcomas. a) Miogenina; b) Desmina.

Os estudos de biologia molecular foram negativos para as mutações do EGFR e translocação ALK.

Em reunião multidisciplinar, perante a discrepância entre a clínica e histologia, foi colocada a hipótese de se tratar de um carcinoma com componente mesenquimatoso. Fez uma biopsia pulmonar transbrônquica cuja amostra foi também avaliada por centro externo. Confirmou-se o componente de carcinoma (CK8/18, EMA) e o componente de sarcoma (Desmina e Miogenina)(Fig. 7), assumindo-se que se tratava de um carcinossarcoma.

Entretanto houve agravamento clínico marcado com dor intensa não controlada localizada à região infraescapular esquerda com incapacidade para qualquer atividade, e associada a aumento da ansiedade e irritabilidade. Na consulta de dor foi ajustada a terapêutica analgésica com morfina, gabapentina e amitriptilina.

Por se considerar que havia um componente sarcomatoso importante, e tratando-se de uma doen-

ça sem possibilidades cirúrgicas, em doente que apesar de emagrecido mantinha *Performance Status* de 1, optou-se por iniciar tratamento com protocolo para sarcomas indiferenciados. Foi internado para quimioterapia com Adriamicina ( $60\text{mg}/\text{m}^2$ ) e Ifosfamida ( $5000\text{mg}/\text{m}^2$  em perfusão contínua de 24h).

O doente veio a falecer 4 meses depois da primeira biopsia brônquica, após 2 ciclos de quimioterapia, por pneumonia à direita em doente com neutropenia (Fig.8)

### DISCUSSÃO

Os CSP surgem em cerca de 0.2-0.3% de todas as neoplasias pulmonares. São predominantes no sexo masculino, em doentes com marcados hábitos tabágicos. Apresentam-se geralmente como grandes massas parenquimatosas com necrose central<sup>14</sup>.

As características histológicas são a demonstração da diferenciação epitelial no componente sarcomatoide, com co-expressão de citoqueratinas, vimentina, desmina e miogenina. Devido à sua heterogeneidade, é conhecida a dificuldade de diagnóstico só por biópsia brônquica, visto que pode apenas mostrar um componente.

No caso aqui descrito, foi necessário a comprovação de carcinossarcoma pulmonar em três amostras diferentes, com avaliação e confirmação em dois centros distintos.

A cirurgia é o tratamento mais amplamente utilizado e mais eficaz, embora com possibilidade de recidiva precoce. Na doença metastizada, outras terapêuticas como a quimioterapia ou radioterapia estão descritas, mas com resultados desanimadores. Em relação ao esquema de quimioterapia a usar, há quem considere que se deve tratar como um carcinoma, outros como um sarcoma. De uma maneira geral, o esquema deve ser direcionado para sarcomas ou carcinomas, consoante a predominância



**Figura 8.** Radiografia do tórax PA: estabilidade da lesão tumoral no hemicampo esquerdo; áreas de hipotransparência de novo com maior expressão e componente de consolidação no lobo superior direito traduzindo sinais de pneumonia.

histológica de um ou outro. No entanto, havendo a sugestão que o componente de sarcoma pode determinar o prognóstico, aceita-se que seja adotado o tratamento para os sarcomas de tecidos moles<sup>2</sup>.

Atendendo a que se trata de um tumor raro, os casos publicados são discrepantes, mas são consistentes com sobrevida curta que alguns autores referem entre 3 a 12 meses.

O nosso caso apresenta as características clínicas, imaniológicas e histológicas dos carcinosarcomas descritos na literatura. A sobrevida curta neste caso relacionou-se com intercorrência infeciosa em doente com neutropenia grave, mas os fatores de mau prognóstico eram evidentes, desde a PCR elevada e leucocitose persistentes, à grande massa tumoral disseminada e rápido agravamento clínico.

## BIBLIOGRAFIA

1. M. P. Davis, R. T. Eagan, L. H. Weiland, and P. C. Pairolero, "Carcinosarcoma of the lung: mayo clinic experience and response to chemotherapy," Mayo Clinic Proceedings 1984; 59(9): 598–603.
2. H. Huwer, G. Kalweit, U. Straub, P. Feindt, I. Volkmer, and E. Gams, "Pulmonary carcinosarcoma: diagnostic problems and determinants of the prognosis," European Journal of Cardio Thoracic Surgery, 1996; 10 (6): 403–407
3. G. S. Kakos, T. E. Williams Jr., D. Assor, and J. S. Vasko, "Pulmonary carcinosarcoma. Etiologic, therapeutic, and prognostic considerations," Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1971; 61(5): 777–783
4. N. F. Fishback, W. D. Travis, C. A. Moran, D. G. Guinee Jr., W. F. McCarthy, and M. N. Koss, "Pleomorphic spindle/giant cell carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation of 78 cases," Cancer 1994; 73 (12): 2936–2945
5. Teri J. Franks, Jeffrey R. Galvin: Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: Histologic Criteria and Common Lesions in the Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:49–54
6. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Andrew G. Nicholson, Yasushi Yatabe, John H. M. Austin, Mary Beth Beasley, Lucian. R. Chirieac, Sanja Dacic, Edwina Duhig, Douglas B. Flieder, Kim Geisinger, Fred R. Hirsch, Yuichi Ishikawa, Keith M. Kerr, Masayuki Noguchi, Giuseppe Pelosi, Charles A. Powell, Ming Sound Tsao, Ignacio Wistuba: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of Thoracic Oncology, 2015; 10,9:1234-1260
7. M. N. Koss, L. Hochholzer, and R. A. Frommelt, "Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients," American Journal of Surgical Pathology 1999; 23(12):1514–1526
8. P. A. Humphrey, M. W. Scroggs, V. L. Roggli, and J. D. Shelburne "Pulmonary carcinomas with a sarcomatoid element: an immunocytochemical and ultrastructural analysis," Human Pathology 1988; 19 (2):155–165
9. Pelosi G, Gasparini P, Cavazza A, et al. Multiparametric molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals a nonrandom amplification of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene. Lung Cancer 2012; 77:507–514
10. Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, et al. The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene. Lung Cancer 2013; 81:491–494
11. Macher-Goepplinger S, Penzel R, Roth W, et al. Expression and mutation analysis of EGFR, c-KIT, and β-catenin in pulmonary blastoma. J Clin Path 2011 64:349–353
12. J. S. Park, Y. Lee, J. Han et al., "Clinicopathologic outcomes of curative resection for sarcomatoid carcinoma of the lung," Oncology 2011; 81 (3-4): 206–213.
13. C. I. Kocaturk, M. Z. Gunluoglu, L. Cansever et al., "Survival and prognostic factors in surgically resected synchronous multiple primary lung cancers," European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2011; 39 (2):160–166
14. Braham E, Ben Rejeb H, Aouadi S, Kilani T, El Mezni F. Pulmonary carcinosarcoma with heterologous component: report of two cases with literature review. Ann Transl Med, 2014;2(4):41
15. T. Sugano, M. Mori, Y. Namba, T. Uenami, S. Kagaumi, and S. Yokota, "A case of sarcomatoid carcinoma of the lung successfully treated with carboplatin, paclitaxel and bevacizumab," Nihon Kokyū Gakkai zasshi, 2011; 49 (4): 304–308
16. F. Langer, H. O. Wintzer, M. Werner, C. Weber, T. H. Brummendorf, and C. Bokemeyer, "A case of pulmonary carcinosarcoma (squamous cell carcinoma and osteosarcoma) treated with cisplatin and doxorubicin," Anticancer Research 2006; 26 (5 B):3893–3897

## Pneumologia de intervenção no cancro do pulmão, uma terapêutica neoadjuvante

### *Therapeutic bronchoscopy in lung cancer, a neoadjuvant therapy*

Filipa Carriço<sup>1</sup>, Filomena Luís<sup>1,3</sup>, Rita Gomes<sup>1,2</sup>, Adelino Amaral<sup>1,2</sup>, Luís Ferreira<sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup> Interna de Formação Específica em Pneumologia

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar

<sup>3</sup> Assistente Graduado

<sup>4</sup> Assistente Graduado Sénior e Diretor de Serviço

Serviço de Pneumologia da ULS da Guarda – Hospital Sousa Martins

\* doluis.ferreira@hotmail.com

#### RESUMO

O comprometimento endobrônquico por obstrução tumoral é uma complicação frequente do cancro do pulmão. A desobstrução neoadjuvante por via endoscópica tem impacto na melhoria da qualidade de vida, proporciona um melhor estadiamento e planeamento terapêutico.

Os autores apresentam três casos clínicos nos quais se demonstra os benefícios da terapêutica endoscópica com laser.

A abordagem multidisciplinar destes doentes continua a ser um importante desafio médico, nos quais a terapêutica endoscópica deve ser considerada precocemente.

**Palavras-chave:** Obstrução proximal, terapêutica endoscópica, qualidade de vida, cancro do pulmão

#### ABSTRACT

Central airway obstruction is a common complication of lung cancer.

Neoadjuvant endoscopic treatment has impact on quality of life, provides better staging and therapeutic planning. The authors present three clinical cases demonstrating the benefits of endoscopic laser therapy.

Multidisciplinary approach of these patients remains an important medical challenge, in which endoscopic therapy should be considered early.

**Keywords:** central airway obstruction, endoscopic treatment, quality of life, lung cancer

## INTRODUÇÃO

A obstrução central da via áerea afeta 1 em cada 10 doentes com cancro do pulmão.<sup>1</sup>

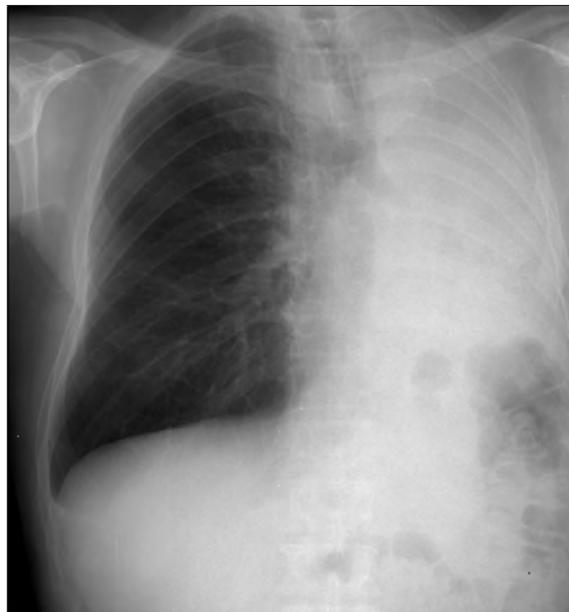
Os estudos publicados até à data são unâmines e demonstram o impacto da desobstrução endoscópica na melhoria da qualidade de vida e na sobrevida dos doentes.

A terapêutica endoscópica deve ser considerada precocemente na obstrução proximal<sup>6</sup>.

## CASO CLÍNICO 1

Homem de 72 anos, fumador de 100 UMA, reformado de funcionário público, sem antecedentes pessoais de relevo.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por queixas de expectoração hemoptóica e febre.



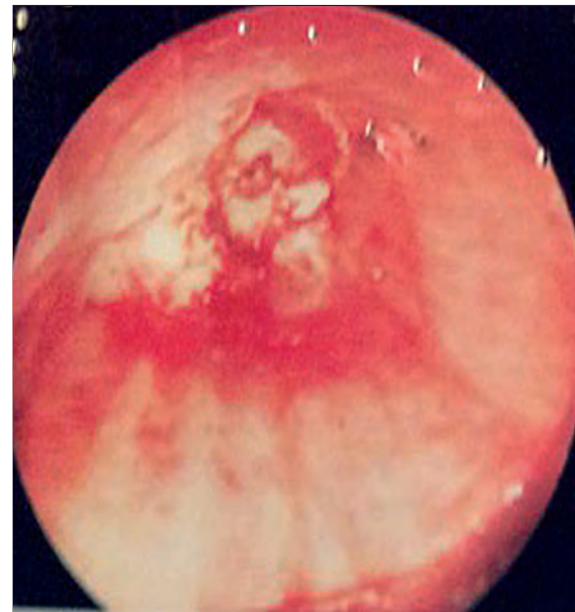
**Figura 1a.** Telerradiografia do tórax incidência postero-anterior (PA): atelectasia total do pulmão esquerdo

Efetuou telerradiografia de tórax que revelou opacidade para-cardiaca esquerda e tomografia computorizada (TC) de tórax que mostra massa com cerca de 4,7 cm no hilo esquerdo com embainhamento do brônquio principal e artéria pulmonar. Adenopatias hilares, subcarinais com 22 mm e da loca de Barey.

Realizou broncofibroscopia que revelou lesão vegetante no brônquio principal esquerdo a cerca de 3 cm da carina, conferindo oclusão praticamente total do brônquio. (fig. 1b) O exame anatomo-patológico das biópsias brônquicas revelaram tratar-se de um carcinoma epidermóide pulmonar queratinizado e bem diferenciado.

Imagiologicamente o doente evoluiu rapidamente para atelectasia total do pulmão esquerdo.

Estadiamento clínico inicial T4N2M0 IIIB, PS 0 W 5.



**Figura 1b.** Videofibroscopia: lesão endobrônquica a ocluir BPE a 3 cm da carina



**Figura 1c.** Telerradiografia do Tórax (PA) apó... terapêutica endoscópica: resolução da atelectasia



**Figura 1d.** Videofibroscopia após laserterapia: repermeabilização endobrônquica com visualização distal dos segmentares

Doente foi proposto para terapêutica endoscópica. Efetuou laserterapia (30 watts/dose total 4800J) com repermeabilização e exérese parcial da massa tumoral, contudo sem indicação para colocação de prótese. (figs. 1c e 1d)

Efetuou quimioterapia (QT) de 1.<sup>a</sup> linha com duplo de platino (carboplatina e vinorrelbina) e radioterapia sequencial (50 Gy / 15 semanas).

Por progressão da doença efetuou ainda QT de 2.<sup>a</sup> linha com docetaxel e de 3.<sup>a</sup> linha com vinorrelbina.

Doente faleceu por enfarte agudo do miocárdio com sobrevida global de 60 meses.

## CASO CLÍNICO 2

Homem de 68 anos, mineiro, fumador de cerca de 80 UMA, antecedentes de DPOC GOLD IV Grupo D sob OLD 1l/min.

Referia desde há 10 dias agravamento do padrão habitual de dispneia com tosse produtiva apesar de antibioterapia previamente instituída.

No serviço de urgência realizou telerradiografia de tórax que evidenciou hipotransparência de limites irregulares com broncograma aéreo na dependência do hilo esquerdo.

Realizou TC de tórax onde se observava volumosa massa para-hilar esquerda com cerca de 5 cm, com perda dos planos de clivagem com a aorta torácica descendente e com as estruturas vasculares e brônquicas do hilo esquerdo e oclusão do brônquio lobar inferior. Adenopatias hilares e da janela aorta pulmonar.

Efetuou broncofibroscopia que revelou presença de massa endobrônquica a cerca de 4 cm da carina com obstrução total do brônquio principal esquerdo. (fig.2a e 2b) O exame anatomo-patológico das biópsias brônquicas revelou



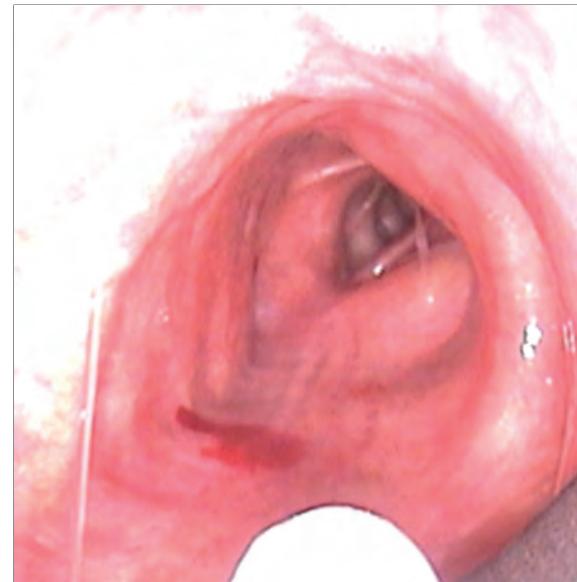
**Figura 2a.** Telerradiografia do tórax (PA) antes da intervenção endoscópica: atelectasia completa do pulmão esquerdo com repuxamento homolateral da traqueia.



**Figura 2b.** Videofibroscopia: massa endobrônquica com obstrução total do brônquio principal esquerdo a 4 cm da carina



**Figura 2c.** Telerradiografia do tórax (PA) após laserterapia: resolução atelectásica



**Figura 2d.** Videofibroscopia após repermeabilização endobrônquica

tratar-se de um carcinoma epidermóide pulmonar queratinizante.

Estadiado em T4N2M0 IIIB, PS1, W5, o doente foi proposto para terapêutica endoscópica. Efetuou desobstrução mecânica e fotocoagulação laser com redução da massa tumoral. (figs. 2c e 2d)

Referenciado para radioterapia externa paliativa, tendo sido recusado por comorbilidades.

Iniciou QT de 1.ª linha com duplo de platino (carboplatina e vinorrelbina), tendo cumprido 6 ciclos.

No primeiro mês após tratamento endoscópico o doente apresentava significativa melhoria clínica, radiológica e gasimétrica.

Por progressão tumoral efetuou ainda uma 2.ª linha de quimioterapia com docetaxel e acabou por falecer por progressão tumoral com uma sobrevida global de 13 meses.

### CASO CLÍNICO 3

Homem de 48 anos, trabalhador da construção civil, fumador de 35 UMA, com antecedentes pessoais de DPOC GOLD I, Grupo A.

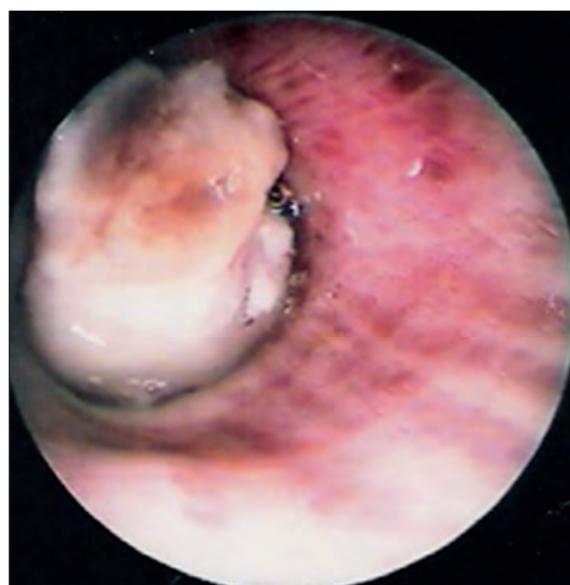
Recorreu ao SU com queixas de tosse seca e síndrome constitucional com evolução de 4 meses. Negava dispneia ou expetoração hemoptoica.

Realizou telerradiografia de tórax que mostrou condensação heterogénea dos dois terços inferiores do hemitórax esquerdo com repuxamento homolateral do mediastino e elevação da hemicúpula (fig. 3a).

Na TC de Tórax visualizou-se consolidação parenquimatosa de todo o pulmão esquerdo, não se observando qualquer segmento arejado. No brônquio principal esquerdo observava-se imagem convexa procidente no lúmen.



**Figura 3a.** Telerradiografia do tórax (PA) à entrada: condensação heterogénea dos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo com repuxamento homolateral do mediastino e elevação da hemicúpula



**Figura 3b.** Videofibroscopia: obstrução total do brônquio principal esquerdo massa endobrônquica intensamente necrosada a 3 cm da carina



Figura 3c. Telerradiografia do tórax (PA) após laserterapia



Figura 3d. Videofibroscopia após desobstrução

Na broncofibroscopia evidenciava-se massa tumoral necrosada a cerca de 4 cm da carina, crescendo do brônquio lobar superior esquerdo. (fig.3b)

O exame anatomo-patológico revelou um carcinoma epidermóide do pulmão extensamente necrosado e mal diferenciado.

Foi estadiado em T3N0M0 IIB, W5, PS1

Neste contexto, o doente efetuou laserterapia (30 watts /dose total de 6200 Joules), com exérese do tumor ficando o LSE desobstruído e basais permeáveis. (figs. 3c e3d)

Foi proposto para terapêutica cirúrgica, tendo sido realizada pneumectomia esquerda com esvaziamento ganglionar. Não apresentava invasão da margem cirúrgica nem metástases ganglionares.

Efetuou ainda quatro ciclos de QT adjuvante com carboplatina e gencitabina.

A sobrevida global foi de 9 meses, tendo o doente falecido por metastização cerebral.

## DISCUSSÃO

Em 2016, Stratakos et al.<sup>3</sup> conduziram um estudo coorte de doentes com CPNPC e obstrução endobrônquica que foram submetidos a tratamento endoscópico. O grupo controlo era constituído por doentes com o mesmo diagnóstico e igual indicação mas que recusaram terapêutica endoscópica. Os dois grupos não diferiram estatisticamente em termos de idade, género, estadiamento, presença de atelectasia e tempo entre o diagnóstico e a intervenção endoscópica. Todos realizaram quimio e/ou radioterapia conforme indicado em cada caso. A sobrevida média para o grupo submetido a terapêutica endoscópica foi significativamente superior à do controlo (10 e 4 meses, respetivamente  $p=0.004$ ). A qualidade de vida também melhorou significativamente no grupo tratado endoscopicamente. Doentes do grupo controlo apresentaram pior qualidade de vida e maior grau de dispneia, (avaliado pela escala mMRC).

Oviat et al.<sup>4</sup> em 2011 demonstraram também melhoria significativa na prova de marcha dos 6 min, VEMS (volume expiratório máximo no 1.º segundo), CVF (capacidade vital forçada) e qualidade de vida nos 30 dias após a intervenção endoscópica. Similarmente, Amjadi et al.<sup>5</sup> num estudo em 2008 haviam relatado diminuição da dispneia.

Nos três casos clínicos relatados, a terapêutica endoscópica permitiu resolução da pneumonia obstrutiva, possibilitando a realização de QT com maior segurança. No caso clínico 1, a resolução atelectásica possibilitou também a realização de uma RT mais precisa com um cálculo exato das curvas de isodose. No que se refere ao caso clínico 2, permitiu melhoria na performance status e da insuficiência respiratória. Um melhor estadiamento foi conseguido no caso clínico 3 com exclusão da invasão do nervo frénico, o que possibilitou neste doente realização de pneumectomia.

Os três casos clínicos evidenciam os benefícios da terapêutica endoscópica com laser.

## AGRADECIMENTOS

Ao Setor de Broncologia do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Espinho EPE pela cedência das imagens da broncoscopia rígida nos casos clínicos 1 e 3.

Ao Setor de Broncologia do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar do São João EPE pela cedência das imagens da broncoscopia rígida no caso clínico 2.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M Hindle, ASiby, MG Aldik, AMarchbank, C Danelshvar. Central airway obstruction in bronchogenic carcinoma | BMJ Thorax 2016
2. PrashantChhajed, FlorentBaty, MiklosPless, Stephanie Somanidin; Michael Tamm, Martin Brutsche, Outcome of Treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer With and Without Central Airway Obstruction, December 2016, Chest Journal
3. Stratakos, Gerovasili, Charalampos, Dimitropoulos, IoannisGiozos, Filippos T. Filippidis, SofiaGennimata, PaulZarogoulidis, AthanasiosZissimopoulos, AthanasiaPataka, NikosKoufos, Spyros Zakynthinos, KonstantinosSyrigos, Nikos Koulouris, Survival and Quality of Life Benefit after Endoscopic Management of Malignant Central Airway Obstruction, 2016, Journal of Cancer
4. Oviatt PL, Stather DR, Michaud G, Maceachern P, Tremblay A. Exercise capacity, lung function, and quality of life after interventional bronchoscopy. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6:38–42.
5. Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y, Lemmens R, Fergusson DA, Doucette S. et al. Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction. Respiration; international review of thoracic diseases. 2008;76:421–8.
6. Chen, Chia-Hung; Wu, Biing-Ru; Cheng, Wen-Chien; Chen, Chih-Yu; Chen, Wei-Chun; Hsia, Te-Chun; Liao, Wei-Chih; Tu, Chih-Yen; Hsu, Wu-Hue, Interventional pulmonology for patients with central airway obstruction: An 8-year institutional experience, January 2017, Medicine



## **Atividades do GECP**

# **Destaques**

---

**REUNIÃO DA PRIMAVERA**  
Guimarães  
12 a 13 de Maio de 2017

# GRUPO DE ESTUDOS DO CANCRO DO PULMÃO

## REUNIÃO DA PRIMAVERA GECP 2017

Guimarães  
12 e 13 de Maio de 2017

### Programa

#### Sexta-Feira, 12 de Maio

Boas vindas e jantar

#### Sábado, 13 de Maio – *Limits*

09h30 Limites de idade

- Moderadores: *Ana Fernandes* (CH Vila Real), *Ana Figueiredo* (CHUC)  
a) Jovem – Um cancro diferente? – *Hélder Bastos* (CH Porto)  
b) Idoso – Um doente frágil – *Margarida Dias* (CH Gaia)  
c) Sexualidade e gravidez – *Cristina Nave* (IPO Lisboa)

10h45 Café & Bolinhos

11h15 Limites partilhados na doença metastática

- Moderadores: *Henrique Queiroga* (CH S. João), *Marta Soares* (IPO Porto)  
a) Neurociência – *Ana Azevedo* (IPO Lisboa)  
b) Ortopedia – *Filipe* (CH S. Joao)  
c) Endocrinologia – *Maria Joao Oliveira* (CH Gaia)

12h30 Almoço

14h30 Parceria GECP/Lilly – Novas abordagens no tratamento do Cancro do Pulmão  
após progressão com quimioterapia.

15h30 Limites anatómicos e metabólicos na doença não metastática

- Moderadores: *Encarnaçao Teixeira* e *Teresa Cardoso*  
Opinião do cirurgião - *Fernando Martelo* (H. Luz)  
Opinião do radio oncologista - *Tiago Figueiredo* (IPO Porto)

17h00 Fim dos trabalhos

# NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DO GRUPO DE ESTUDOS DO CANCRO 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 diretamente 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 incluem 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.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com) e dos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals acessíveis em [ICMJE.org](http://ICMJE.org).

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA GECP  
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

**Em 2016, o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão  
teve o apoio de:**







**Por cada porta aberta pode uma descoberta ser feita.**

## Lilly Oncologia

Não há dois doentes oncológicos iguais. Esta é a razão, pela qual a Lilly Oncologia está empenhada em desenvolver abordagens de tratamento, tão individuais quanto as pessoas que deles precisam. Fizemos diversas contribuições no sentido de melhorar os resultados dos doentes e - por cada porta que abrimos - é um passo que damos em frente. Mas não chega ajudar, apenas, os doentes oncológicos de hoje. Mesmo com mais de 40 novos fármacos alvo em desenvolvimento, o nosso esforço para o ajudar a administrar tratamentos individualizados, ainda agora começou.

Investigação para pessoas.