

COORDENADOR: RENATO SOTTO-MAYOR

100



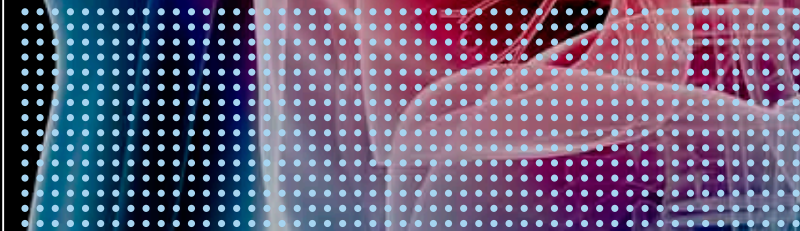
Perguntas chave no

100 Perguntas chave no CANCRO DO PULMÃO - 2.ª edição

CANCRO DO PULMÃO

2.ª edição

COORDENADOR:
RENATO SOTTO-MAYOR



PERMANER PORTUGAL
www.permaner.com



100

Perguntas chave no

CANCRO DO PULMÃO

2.ª edição

COORDENADOR:

RENATO SOTTO-MAYOR



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com

© 2017 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº
1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81
Fax: 21 330 42 96
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro
Impressão: CPP



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN da colecção: XXXXXXXXX
ISBN: XXXXXXXXX
Ref.: 3507BM161

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Índice

Prefácio	VII
<i>R. Sotto-Mayor</i>	
Capítulo 1	
Novo estadiamento TNM do cancro do pulmão: o que muda?	1
<i>M. Felizardo</i>	
Capítulo 2	
Importância das técnicas endoscópicas no cancro do pulmão	7
<i>J. Semedo e U. Brito</i>	
Capítulo 3	
A anatomia patológica na prática clínica do carcinoma pulmonar: novos desafios	13
<i>A. Lopes Ribeiro e R. Sotto-Mayor</i>	
Capítulo 4	
Importância dos biomarcadores na terapêutica do cancro do pulmão	21
<i>V. Hespanhol</i>	
Capítulo 5	
Problemas na avaliação da resposta à terapêutica do cancro do pulmão	27
<i>F. Barata</i>	
Capítulo 6	
Desafios e limites em cirurgia torácica	33
<i>F. Félix e M. Alvoeiro</i>	
Capítulo 7	
Abordagem da doença oligometastática no carcinoma pulmonar de não pequenas células	39
<i>P. Alves e A.C. Amado</i>	
Capítulo 8	
As novas fronteiras das terapêuticas-alvo no cancro do pulmão não pequenas células	45
<i>M.T. Almodôvar</i>	
Capítulo 9	
Imunoterapia no cancro do pulmão	51
<i>E. Teixeira</i>	
Capítulo 10	
Carcinoides brônquicos: abordagem clínica	59
<i>D. Hasnucrai</i>	

Autores

Analisa Lopes Ribeiro

*Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Hospital Pulido Valente
Lisboa*

Ana Cristina Amado

*Assistente Hospitalar de Radioncologia
Serviço de Radioterapia
CHLN, Hospital de Santa Maria, EPE
Lisboa*

Direndra Hasmucrai

*Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Hospital Pulido Valente
Lisboa*

Encarnação Teixeira

*Pneumologista
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Hospital Pulido Valente
Lisboa*

Fernando Barata

*Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra (CHUC)
Coimbra*

Francisco Félix

*Diretor de Serviço
Serviço de Cirurgia Torácica
Hospital Pulido Valente
Centro Hospitalar Lisboa Norte
EPE (CHLN)*

Júlio Semedo

*HPV-CHLN
Unidade Pneumologia Invasiva – pólo HPV
Lisboa*

Magda Alvoeiro

*Assistente Hospitalar de Cirurgia Torácica
Serviço de Cirurgia Torácica
Hospital Pulido Valente
Centro Hospitalar Lisboa Norte
EPE (CHLN)*

Margarida Felizardo

*Pneumologista
Hospital Beatriz Ângelo
Hospital da Luz
Lisboa*

Maria Teresa Almodôvar

*Assistente Hospitalar Sénior de Pneumologia
Serviço de Pneumologia
Instituto Português de Oncologia de Lisboa
Lisboa*

Paula Alves

*Assistente Hospitalar Graduada de
Pneumologia
CHLN, Hospital Pulido Valente
Lisboa*

Renato Sotto-Mayor

*Chefe de Serviço de Pneumologia
Assistente Convidado da FMUL
Hospital de Dia de Pneumologia Oncológica
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE,
Lisboa, Portugal*

Ulisses Brito

*Director do Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar do Algarve - pólo de Faro*

Venceslau Hespanhol

*Professor Associado de Pneumologia
Assistente Graduado Sénior de Pneumologia
CH S João, Porto*

Abreviaturas

5-HIAA	ácido 5-hidroxiindoleacético	EA	efeito adverso
⁶⁸Ga-DOTATATE	agente radioativo diagnóstico por imagem (tomografia de emissão de positrões-PET), para marcação de receptores de somatostatina presentes em tumores (NE)	EBUS	ecoendoscopia brônquica
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>	EBUS-B-FNA	punção por via transesofágica broncofibroscópio modificado com sonda ecográfica curvilínea na ponta
ACTH	hormona adrenocorticotrófica	EBUS-L	EBUS radial
ADC	adenocarcinoma	EBUS-r	punção por via transbrônquica
AE	<i>Adverse Event</i>	EBUS-TBNA	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>	ECOG	receptor do fator de crescimento epidérmico
ALK	translocação da cinase do linfoma anaplásico	EGFR	esvaziamento ganglionar mediastínico
APC	células apresentadoras do antígeno (ensaio clínico)	EGM	EMA
ASCEND-5	(ensaio clínico)	EML-4	Agência Europeia do Medicamento/ <i>European Medicines Agency</i>
ATLANT	proteína cinase, serina/treonina/homólogo B do oncogene do sarcoma murino v-Raf	ESMO	<i>echinoderm microtubule like-4</i>
BRAF	carcinoides atípicos	EUS	<i>European Society for Medical Oncology</i>
CA	citologia aspirativa por agulha fina	FDA	<i>Endoscopic Ultra Sound</i> (ecoendoscopia esofágica)
CAAF	recetores de antígenos quiméricos	FDG	<i>Food and Drug Administration</i>
CAR-T	NCAM – molécula de adesão celular	FFPE	fluorodesoxiglicose
CD56	circulação extracorporal	FISH	parafina fixada em formalina
CEC	ADN livre circulante	FNA	hibridação <i>in situ</i> por fluorescência
cfDNA	cirurgia	GHRH	<i>Fine Needle Aspiration</i>
CIR	citoqueratina 5	GI	<i>growth hormone releasing hormone</i>
CK5	tumores potencialmente ressecáveis sem doença mediastínica (estadiamento clínico)	HC	gastrointestinal
cNO	cancro do pulmão/ carcinoma do pulmão	HER	holocraniana
CP	carcinoma pavimentocelular	IASLC	receptor do fator de crescimento epidérmico humano
CPC	carcinoma pulmonar de não pequenas células	ICP	<i>International Association for The Study of Lung Cancer</i>
CPNPC	células	IFN-α	inibidores de <i>checkpoints</i> imunológicos
CPPC	carcinoma pulmonar de pequenas células	IGF	interferão α
CT	carcinoides típicos	IHQ	<i>insulin growth factor</i>
CTC	células tumorais circulantes	IL-17	imuno-histoquímica
ctDNA	subgrupo ADN tumoral circulante	IL-2	interleucina 17
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte antigen-4</i>	IO	interleucina
DCR	taxa de controlo da doença	irAE	imuno-oncologia
DE	estabilidade ou doença estável	irCR	eventos adversos imunorrelacionados
DE	doença extensa	irRECIST	critérios de resposta imunorrelacionados
DGS	Direção Geral da Saúde	IT	critérios de resposta RECIST 1.1
DIPNECH	<i>diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia</i>	ITT	imunorrelacionados
DP	progressão ou doença progressiva	Ki-67	imunoterapia
		KRAS	população de intenção de tratar antígeno Ki-67, marcador de proliferação
			homólogo do oncogene do vírus do sarcoma Kirsten

Abreviaturas

LENT	<i>pleural fluid Lactase desidrogenase; Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance score; Neutrophil-to-lymphocyte ratio, e Tumor type</i>	RADIANT 4	(ensaio clínico)
mAB	anticorpos monoclonais	RATS	cirurgia assistida por robô
MET	mutações do recetor da tirosinacina	RCIR	radiocirurgia
MHC	para o fator de crescimento do hepatócito	RC	resposta completa
MPM	complexo <i>major</i> de histocompatibilidade	RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
NA	mesotelioma pleural maligno	RECIST-DP	Progressão da doença por critérios RECIST
NCCN	não avaliável	RET	recetor proto-oncogene tirosina cinase
NCT01253161	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	RM	ressonância magnética
NCT01466036	(identificador de ensaio clínico)	RO	ressecção com margem livre
NCT01595009	(identificador de ensaio clínico)	ROS1	recetor de tirosina cinase
NE	neuroendócrino	ROSE	<i>Rapid On-Site Evaluation</i>
NGS	sequenciação de nova geração	RP	resposta parcial
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	RT	radioterapia
NK	células <i>natural killer</i>	RTP	<i>Reliable Tissue Processor</i> : processador rápido assistido por micro-ondas
NOS	<i>not otherwise specified</i>		totalmente automatizado
NSE	neuro-enolase específica	RX	radiografia
NT-proBNP	porção N-terminal do péptido natriurético tipo B	SABR/SBRT	radioterapia ablativa estereotáxica/ radioterapia estereotáxica de corpo
NTRK	recetor de tropomiosina cinase neurotrófica	SC	síndrome carcinoide
OAK	(ensaio clínico)	SG	sobrevivência global
OMS	Organização Mundial da Saúde	SG	sobrevida global
ORL	otorrinolaringologia	SLD	sobrevivência livre de doença
ORR	taxa de resposta global	SPINET	(ensaio clínico)
OS	sobrevivência global	SUV	<i>Standard Uptake Value</i>
P40	proteína p40	T	tumor primitivo
P63	proteína p63	TBNA	punção aspirativa transbrônquica
PD-1	<i>programmed death-1</i>	TC	tomografia computadorizada
PD-L	ligando de morte programado/ <i>protein dead ligand 1</i>	TCR	recetor da célula T
PD-L1	<i>programmed death ligand 1</i>	TELESTAR	(ensaio clínico)
PD-L2	<i>programmed death ligand 2</i>	TEP	plaquetas tumor-educadas
PERCIST	<i>Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors</i>	TKI	inibidores da tirosinacina
PET	tomografia por emissão de positrões	TNE	tumores neuroendócrinos
PET/TC	tomografia por emissão de positrões/ tomografia computadorizada	TNM	Tumor- Gânglios regionais-Metástases à distância (Sistema de estadiamento anatómico do cancro)
PFS	sobrevivência livre de progressão	T-Regs	células imunossupressoras
PS	<i>performance status</i>	TTF	fator de transcrição da tiroideia
QRT	químio-radioterapia	TVBC	tronco venoso braquiocéfálico
QT	quimioterapia	UICC/AJCC	<i>Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer</i>
QVRS	qualidade de vida relacionada com a saúde	VAMLA	linfadenectomia mediastínica
R0	ressecção completa com margem livre		videoassistida
		VATS	cirurgia assistida por videotoracoscopia
		VCS	veia cava superior
		VEGF	fator de crescimento endotelial
		WHO	<i>World Health Organization / Organização Mundial da Saúde</i>

Prefácio

Encontra-se hoje bem aceite que as reuniões de decisão multidisciplinar (RDM) constituem um fórum imprescindível para a otimização da qualidade assistencial de qualquer unidade responsável pelo diagnóstico, estadiamento, tratamento e seguimento dos doentes com patologia oncológica.

São também uma oportunidade para a educação contínua dos profissionais de saúde que nelas participam, assim como para a uniformização das atividades da equipa, de acordo com as normas estabelecidas, a introdução racional de práticas inovadoras e a inclusão de doentes em ensaios clínicos; permitem, ainda, partilhar a responsabilidade do seu seguimento com os diferentes pares que participam nas decisões clínicas, alijando, de algum modo, a sobrecarga emocional que muitas delas acarretam.

Estas têm maior probabilidade de se basearem na evidência, com implicações positivas na evolução da doença e no seu prognóstico, assim como na relação custo-eficácia das abordagens propostas para cada caso em discussão.

No contexto da pneumologia oncológica, a presença de diferentes especialidades nas RDM, permite uma melhor interação com os colegas, agiliza a marcação de exames, aperfeiçoa a sua interpretação segundo o contexto de cada doente, e possibilita uma melhor contextualização de atitudes terapêuticas como cirurgia torácica, radioterapia, técnicas endoscópicas de intervenção, exames cardiorrespiratórios mais sofisticados, ou outros.

Nesse sentido, nas nossas RDM semanais contamos com um conjunto de profissionais das áreas da pneumologia oncológica e pneumologia de intervenção, imagiologia, anatomopatologia, radio-oncologia e cirurgia torácica. Sempre que necessário, suportamos as nossas decisões com o apoio de outras especialidades como a neurocirurgia, a enfermagem, a psicologia clínica e o serviço social.

Este tipo de abordagem determina incontestáveis benefícios para os doentes, sabendo-se que, deste modo, apresentam aumento da sobrevivência, maior perceção de que o seu caso é discutido por uma equipa de peritos; têm maior probabilidade de, com maior celeridade, receberem cuidados de acordo com o estado da arte e com as normas aprovadas; e poderão ter acesso a ensaios clínicos com medicamentos inovadores, o que, em suma, poderá engrandecer o seu grau de segurança e de satisfação com os cuidados de saúde que lhes são prestados.

Foi com este espírito de interdisciplinaridade que aceitámos a incumbência de coordenar a 2.^a edição desta obra, agradecendo à Editora Permanyer a sua publicação e à Roche Farmacêutica pelo facto de a ter suportado e possibilitado a sua distribuição pelos interessados na área do saber médico relacionado com o cancro do pulmão.

Renato Sotto-Mayor

Chefe de Serviço de Pneumologia

Assistente Convidado da FMUL

Hospital de Dia de Pneumologia Oncológica

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

Lisboa, Portugal

Novo estadiamento TNM do cancro do pulmão: o que muda?

M. Felizardo

PORQUÊ UMA SUBDIVISÃO NA CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES T1?

A subdivisão justifica-se pela importância prognóstica do tamanho do tumor. Na 8.^a edição da classificação TNM, proposta pela *International Association For The Study of Lung Cancer* (IASLC), que incluiu 94.708 doentes de 16 países com diagnóstico de cancro do pulmão (CP) entre 1999 e 2010¹, foi mantido o valor dos três centímetros para separar os T1 dos T2². Mas quando foi feita a análise da sobrevivência, constatou-se uma degradação progressiva por cada centímetro de tamanho do tumor e assumiu-se, por isso, uma subdivisão em T1a (≤ 1 cm), T1b (> 1 cm e ≤ 2 cm) e T1c (> 2 e ≤ 3 cm). A análise estimada de sobrevivência aos cinco anos foi de 91% para pT1aN0M0 R0 (p - estágio patológico; R0 – sem doença residual), 86% para pT1bN0M0 R0 e 81% para pT1cN0M0 R0¹. Esta tendência foi também verificada em cancros T1 com envolvimento ganglionar. Tumores T1 são também os adenocarcinomas minimamente invasivos e todos os menores ou iguais a três centímetros na sua maior dimensão, rodeados por pulmão ou pleura visceral, sem evidência de invasão endoscópica dos brônquios principais. São também classificados com T1 os tumores raros, de qualquer tamanho, que se estendem superficialmente e cujo componente invasivo se limita à parede brônquica, mas que se pode prolongar ao brônquio principal.

O ADENOCARCINOMA MINIMAMENTE INVASIVO ESTÁ CONTEMPLADO NA NOVA CLASSIFICAÇÃO?

Sim, nesta classificação foram criadas novas categorias para os novos adenocarcinomas. O adenocarcinoma minimamente invasivo foi classificado como T1mi (Tabela 1). Atualmente o estágio IA1 é composto pelo T1mi e pelo T1aN0M0¹⁻³.

Estes tumores apresentam em tomografia computadorizada (TC) um componente sólido e um componente em vidro despolido. No exame patológico, o componente sólido corresponde à parte invasiva e o vidro despolido à lepidica^{3,4}.

Para definir o tumor primário (T), apenas o tamanho da parte sólida na TC ou do componente invasivo patológico é considerado, visto que é ele que determina o prognóstico. Contudo, é recomendado que se documente também o tamanho do tumor num todo. Múltiplos estudos demonstraram que, se completamente excisado, este tumor tem uma sobrevivência livre de doença que ronda os 100%.

HOUE ALGUMA ALTERAÇÃO NO GAP DOS TAMANHOS DOS T2 E DOS T3?

Nesta classificação, houve uma “reorganização” dos T. Assim, o T2 da 8.^a classificação TNM, proposta pela IASLC, é um tumor > 3 cm e ≤ 5 cm e o T3 é um tumor > 5 cm e ≤ 7 cm. Na

Tabela 1. Classificação do T na 8.ª edição TNM da IASLC

T – tumor primário		
Tx		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
T1		Tumor de 3 cm ou menos na maior dimensão, rodeado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência de invasão do brônquio principal
	T1mi	Adenocarcinoma minimamente invasivo
	T1a	Tumor de 1 cm ou menos na dimensão maior
	T1b	Tumor superior a 1 cm mas inferior ou igual a 2 cm
	T1c	Tumor superior a 2 cm mas inferior ou igual a 3 cm
T2		Tumor superior a 3 cm mas inferior ou igual a 5 cm; ou tumor com alguma das seguintes características: envolve brônquios principais (sem envolver a carina); invade a pleura visceral; associa-se a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até à região hilar
	T2a	Tumor superior a 3 cm mas inferior ou igual a 4 cm
	T2b	Tumor superior a 4 cm mas inferior ou igual a 5 cm
T3		Tumor superior a 5 cm mas inferior ou igual a 7 cm ou associado a vários nódulo(s) tumorais separados no mesmo lobo do tumor primário ou que invada diretamente alguma das seguintes estruturas: parede torácica (inclui pleura parietal e tumor do sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal
T4		Tumor superior a 7 cm ou associado a vários nódulo(s) separados em diferentes lobos ipsilaterais do tumor primário ou invada diretamente alguma das seguintes estruturas: diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago ou corpo vertebral

7.ª edição, o T2 podia ter até 7 cm de maior dimensão e o T3 superior a 7 cm.

Atualmente, os T2 subdividem-se em: T2a > 3 cm e ≤ 4 cm e T2b > 4 cm e ≤ 5 cm⁵. Podem também ser tumores que verifiquem alguma destas características: que envolvam o brônquio principal, independentemente da distância a que estejam da carina (mas não a envolvam); que invadam a pleura visceral; ou se associem a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estenda até à região hilar, envolvendo parte ou todo o pulmão. A invasão da pleura visceral pode ser definida como invasão para além da camada elástica ou invasão da superfície pleural, sendo esta última associada a pior prognóstico⁶.

Os T3 são tumores que, para além do tamanho já referido, podem invadir diretamente uma

das seguintes estruturas: pleura parietal; parede torácica (incluindo tumores sulco superior); nervo frênico; pericárdio parietal; ou estarem associados a nódulos pulmonares separados no mesmo lobo que o tumor primário. Na tabela 1 são pormenorizados os descritores do T desta classificação.

A DISTÂNCIA QUE SEPARA OS TUMORES DA CARINA É UM FATOR DESCRITOR DO T EM TUMORES QUE ENVOLVEM OS BRÔNQUIOS PRINCIPAIS MAS QUE NÃO ENVOLVEM A CARINA?

Na 8.ª classificação, a distância a que o tumor dista da carina – desde que não a envolva – deixou de ser um descritor do T.

Tumores endobrônquicos que se localizavam a menos de dois centímetros da carina (descriptor T3 na classificação anterior), mas que não a envolviam, tinham o mesmo prognóstico clínico e patológico que os que distam mais de dois centímetros (T2 na classificação anterior). Logo, houve um *down-stage* destes tumores T3 para T2^{1,2,5,7}.

AS ATELECTASIAS OU PNEUMONITES OBSTRUTIVAS PARCIAIS OU TOTAIS DEFINEM T DIFERENTES?

Na nova classificação não. Os tumores associados a atelectasias/pneumonites obstrutivas totais (T3 na classificação anterior), por terem o mesmo prognóstico que os associados a atelectasias/pneumonites parciais (T2), foram reclassificados como T2^{1,7}.

A INVASÃO DA PLEURA MEDIASTÍNICA CONTINUA A SER UM DESCRITOR DO T?

Não, nesta nova classificação, a invasão da pleura mediastínica já não é descritora do T (T3 na 7.ª classificação TNM). Clinicamente, esta invasão é assintomática, não dá dor, ao contrário da invasão da pleura parietal³. A razão para o desaparecimento deste descriptor prende-se com o facto de que, raramente, há invasão da pleura mediastínica sem haver invasão do tecido mediastínico, que é um descriptor T4, clínica e patologicamente.

A INVASÃO DO DIAFRAGMA CONTINUA A DEFINIR UM T3?

Não, esta foi uma das alterações desta nova classificação. Uma análise multivariada demonstrou que os pT3 que envolviam o diafragma apresentavam pior prognóstico do que os pT3 que não o envolviam, e até mesmo que os pT4. Os tumores que invadem o diafragma foram reclassificados como T4¹.

RELATIVAMENTE AO ENVOLVIMENTO GANGLIONAR, QUAIS SÃO AS ALTERAÇÕES DA NOVA CLASSIFICAÇÃO?

Não há alterações e é recomendado manter o estadiamento ganglionar da 7.ª classificação TNM: Nx corresponde a metástases em gânglios linfáticos não demonstráveis; N0 a ausência de metástases em gânglios linfáticos; N1 a metástases em gânglios linfáticos da região peribrônquica e/ou gânglios linfáticos hilares ipsilaterais e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta do tumor primário; N2 a metástases em gânglio(s) linfático(s) mediastínicos ipsilaterais e/ou subcarinais; e N3 a metástases em gânglios linfáticos mediastínicos contralaterais, hilares contralaterais, escalenos ou supraclaviculares ipsi ou contralaterais.

A quantificação da doença ganglionar tem impacto no prognóstico da doença.

Na 7.ª classificação TNM, a quantificação baseou-se no número de zonas ganglionares envolvidas. Para a 8.ª edição, a quantificação da doença ganglionar foi baseada no número de estações ganglionares atingidas.

A análise de sobrevivência realizada a doentes submetidos a cirurgia e estadiamento ganglionar intraoperatório adequado, subclassificou a doença ganglionar baseada no número de estações ganglionares em quatro categorias:

- N1a: Envolvimento de uma única estação ganglionar N1;
- N1b: Envolvimento de múltiplas estações ganglionares N1;
- N2a:
 - N2a1: Envolvimento de uma única estação N2 sem envolvimento N1;
 - N2a2: Envolvimento de uma única estação N2 com envolvimento N1;
- N2b: Envolvimento de múltiplas estações ganglionares N2.

A taxa de sobrevivência aos cinco anos dos doentes que foram submetidos a ressecção completa, de acordo com o N patológico, foi: N1a

(59%); N1b (50%); N2a1 (54%); N2a2 (43%); e N2b (38%).

O prognóstico agrava-se à medida que aumenta o número de estações envolvidas. Contudo, N1b e N2a1 têm o mesmo prognóstico. A quantificação da doença ganglionar redefine o prognóstico da doença e auxilia os clínicos no plano terapêutico/*follow-up*⁵. Aguardemos alterações mais expressivas no estadiamento ganglionar na 9.ª classificação TNM.

O QUE É UMA DOENÇA T4N3M1B, SEGUNDO A 8.ª EDIÇÃO DO TNM?

O descritor T4 corresponde a um tumor com mais de 7 cm; ou que invade diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral ou carina; ou nódulos pulmonares em lobos diferentes do tumor primário mas ipsilaterais.

Os grandes vasos referem-se à aorta, veia cava superior, veia cava inferior, tronco da artéria pulmonar, partes intrapericárdicas das artérias pulmonares direita/esquerda e superiores/inferiores das veias pulmonares direita/esquerda.

Independentemente das revisões periódicas da classificação TNM, há situações que não são incluídas nos descritores. Ao longo dos anos, muito tem sido debatido e há recomendações *standard* para homogeneizar algumas situações. Um exemplo são os tumores de Pancoast (tumores do sulco superior), classificados como T4 se houver evidência de invasão de corpos vertebrais, canal medular, *encasement* dos vasos subclávios ou dos ramos superiores do plexo braquial, mas será considerado um T3 se estas condições não estiverem presentes^{3,5}.

Relativamente ao N, refere-se à presença de metástases ganglionares linfáticas a nível dos escalenos/supraclaviculares ipsilaterais; hilares/mediastínicos/escalenos ou supraclaviculares contralaterais. A categoria M1b é denominada a doença «oligometastática». Poderá ser uma doença com uma metástase única extratorácica ou o envolvimento de um gânglio único, não regional relativamente ao tumor. Corresponde a um estágio IVA.

Tabela 2. TNM 8.ª edição

ESTÁDIO	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	qq T	qq N	M1a
	qq T	qq N	M1b
IVB	qq T	qq N	M1c

(as alterações face à 7.ª edição estão assinaladas a *bold*)

COMO SE CLASSIFICA UMA DOENÇA METASTÁTICA COM MÚLTIPLAS LESÕES EXTRATORÁCIAS EM UM OU VÁRIOS ÓRGÃOS?

Relativamente à doença metastática e analisando as curvas de sobrevivência para os descritores M1a, todos têm um prognóstico semelhante, portanto estes resultados validaram os descritores da 7.^a edição e neste subgrupo não houve alterações.

Análises específicas aos locais da metastização habitual deste tumor, também demonstraram prognósticos sobreponíveis, com exceção da suprarrenal que demonstrou pior prognóstico. No entanto, quando foi avaliado o número de lesões, foi nítida a diferença prognóstica entre o doente com uma ou mais metástases. Houve a necessidade de subdividir estes doentes em M1b (referido na resposta anterior) e M1c, uma das «novas» categorias desta 8.^a edição da classificação TNM proposta pela IASLC⁷⁻⁹.

Analisando as curvas de sobrevivência, os M1a e M1b são similares, contudo têm de ser obrigatoriamente diferenciados por terem diferentes formas de abordagem diagnósticas e terapêuticas.

Uma doença metastática com múltiplas lesões extratorácicas em um ou vários órgãos classifica-se como M1c e corresponde a um estágio IVB,

independentemente do T e do N, como se pode verificar na tabela 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1) 39-51.
3. Travis WD, Asamura H, Bankier A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(8):1204-23.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson G (eds). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France. IARC. 2015.
5. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, RUSCH VW. Lung cancer - major Changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2):138-55.
6. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(12):1384-90.
7. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203.
8. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):639-50.
9. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):651-65.

Importância das técnicas endoscópicas no cancro do pulmão

J. Semedo e U. Brito

SELEÇÃO DA MODALIDADE DE DIAGNÓSTICO NO DOENTE COM SUSPEITA DE CANCRO DO PULMÃO¹

O cancro do pulmão (CP) pode ser detetado através de: achado ocasional em exame imagiológico do tórax, sintomas suspeitos ou em programas de rastreio.

A avaliação inicial do doente deve-se focar numa história clínica cuidada. Depois, deve ser feita uma avaliação analítica, exames de imagem, nomeadamente, radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) e, eventualmente, tomografia por emissão de positrões (PET) e PET-TC. Outros exames complementares poderão ser necessários para uma avaliação mais completa.

A radiografia de tórax é o primeiro exame requisitado e pode ter importância no diagnóstico do CP, especialmente nos cuidados de saúde primários. A TC de tórax é um exame fundamental para nos fornecer os detalhes anatómicos como localização, forma, margens, características de atenuação da lesão primária, proximidade da lesão com as estruturas envolventes, presença ou ausência de envolvimento adenopático, eventual invasão da parede torácica e presença de metastização intratorácica ou suprarrenal.

Para a confirmação diagnóstica, anatomopatológica, é necessária a realização de exames invasivos para colheita de material tecidual. A lesão-alvo, nomeadamente dimensões, localização,

presença ou ausência de achados sugestivos de envolvimento mediastínico; a disponibilidade e a *expertise* na instituição; assim como o estado geral e a preferência do doente determinarão a escolha da(s) técnica(s) a utilizar para colheita do material. As normas de orientação do *American College of Chest Physicians* (ACCP), bem como as do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomendam que os métodos utilizados para o diagnóstico e estadiamento sejam os menos invasivos e de menor risco para o doente, evitando múltiplos procedimentos.

Os algoritmos de diagnóstico e estadiamento do CP incluem exames imagiológicos, técnicas não invasivas, minimamente invasivas e invasivas para obtenção de material tecidual para exames histológicos (preferencial) e citológicos adequados para a caracterização anatomo-patológica do tumor, estudos imuno-histoquímicos e moleculares. Contudo, devem ser sempre individualizados para as circunstâncias particulares de cada doente.

Assim, perante um derrame pleural poderemos fazer uma toracentese com citologia do líquido pleural complementada com biópsia pleural fechada e/ou biópsia por toracoscopia. Na presença de espessamento pleural ou lesão pulmonar periférica, poderemos utilizar uma punção aspirativa e/ou biópsia transtorácica.

Os exames endoscópicos com as suas técnicas acessórias são fundamentais e quase imprescindíveis para o diagnóstico e estadiamento do CP. A broncofibroscopia e a ecoendoscopia brônquica

(EBUS), contribuíram decisivamente para um adequado estadiamento, fornecendo material citológico e/ou histológico para o diagnóstico e avaliação do tumor e do envolvimento mediastínico. De referir também a broncoscopia com navegação eletromagnética e o broncoscópio ultrafino.

O PAPEL DA BRONCOFIBROSCOPIA NO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA²

A broncofibroscopia é um exame seguro, com uma taxa de complicações de 0,12% e uma taxa de mortalidade de 0,04%, e tem um papel fundamental no diagnóstico do CP⁹.

Indicações da broncofibroscopia num doente com suspeita de cancro⁷:

- Alterações radiográficas – nódulos, massas, adenopatias ou atelectasias;
- Alterações na TC, acessíveis por broncofibroscopia;
- Citologia da expetoração positiva com exame das vias aéreas superiores normal;
- Síndrome da veia cava superior;
- Hemoptises;
- Tosse inexplicada em doente de risco;
- Sibilos localizados;
- Estadiamento mediastínico;
- Detecção de um segundo tumor ou lesão não suspeita;
- Avaliação de resposta ao tratamento;
- Avaliação pré-operatória de um doente com tumor torácico ou da laringe/cordas vocais.

Dados que podemos obter com a broncofibroscopia:

- Permite fazer o estadiamento tumoral endobrônquico, por:
 - Movimento e características das cordas vocais;
 - Localização do tumor, brônquios principais, secundários e segmentares;
 - Relação com a carina, distância a que se situa;
 - Uma ou mais localizações endobrônquicas;
 - Comportamento endobrônquico, oclusão total, parcial, infiltração da mucosa, lesão vegetante, pediculada, etc.;

- Abordagem de lesões adjacentes aos brônquios e adenopatias.

- Colheita de tecido ou células, fundamentais e imprescindíveis para o diagnóstico por: lavado brônquico, lavado broncoalveolar, escovado brônquico, biópsia brônquica, biópsia pulmonar transbrônquica ou punção aspirativa transbrônquica.

Do ponto de vista terapêutico, a endoscopia tem vindo a aumentar as suas indicações:

- Destruição de tumor endobrônquico por electrocautério, *laser*, *árgon-plasma* ou crioterapia;
- Colocação de próteses endobrônquicas;
- Tratamento de braquiterapia.

A BRONCOSCOPIA RÍGIDA NO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA³

A broncoscopia rígida foi o instrumento utilizado desde o século XIX para observar a árvore traqueobrônquica, no entanto, com o aparecimento da broncofibroscopia, esta técnica diminuiu drasticamente a sua utilização. Contudo, a introdução das modernas técnicas terapêuticas levou a um recrudescimento da broncoscopia rígida pela sua fácil adaptação a estas técnicas. A principal limitação é a necessidade de utilização de anestesia geral.

No diagnóstico, a broncoscopia rígida é utilizada essencialmente quando existem grandes tumores nas vias aéreas principais, pois permite:

- Melhor controlo da via aérea;
- Melhor oxigenação do doente;
- Maior capacidade de manusear complicações graves como as hemoptises de maior volume;
- Obtenção de biópsias de maiores dimensões.

A principal limitação é a impossibilidade de visualização adequada dos brônquios segmentares, mas pode ser contornada associando a broncofibroscopia.

A sua utilização na terapêutica tem-se desenvolvido muito, pois permite a utilização de técnicas terapêuticas como *laser*, crioterapia, electrocautério, *árgon-plasma* e colocação de próteses.

O PAPEL DA TORACOSCOPIA NO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA^{4,5}

A toracoscopia médica proporciona aos pneumologistas uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e terapêutica da patologia pleural. É um exame seguro e eficiente, podendo ser realizado sob anestesia local ou geral.

No diagnóstico, permite:

- Observação da cavidade pleural – podem-se encontrar vários tipos de lesões malignas: nódulos pequenos com 2 a 10 mm de diâmetro, lesões polipoides de maiores dimensões, massas tumorais, espessamento pleural esbranquiçado de superfície irregular, e lesões esbranquiçadas irregulares do tipo “gotas de cera de vela”, etc. Muitas vezes, algumas lesões malignas podem parecer como lesões inflamatórias, inespecíficas.
- Colheita de líquido pleural – pode ser positivo em cerca de 50 a 70% dos casos.
- Colheita de biópsias pleurais. Este método tem uma rentabilidade muito maior do que a biópsia pleural fechada, entre 80 e 92%, porque permite colher fragmentos maiores e das lesões observadas.

Na terapêutica, pode-se fazer lise de aderências, coagulação de lesões hemorrágicas e pleurodese, com instilação de um produto que vai provocar inflamação e aderência dos folhetos da pleura (normalmente, usa-se o talco em pó), que apresenta eficácia entre 80 a 95%.

As principais patologias malignas que atingem a pleura são:

- Metastização pleural – causada por tumores do pulmão, mama, ovário, linfomas, útero, rim, etc.;
- Mesotelioma – causado pela exposição a asbestos/amianto.

O PAPEL DA ECOENDOSCOPIA BRÔNQUICA NO ESTADIAMENTO E REESTADIAMENTO¹

As técnicas de ecoendoscopia brônquica e esofágica (EUS) são complementares na abordagem das lesões mediastínicas.

Com um broncofibroscópio modificado com sonda ecográfica curvilinear na ponta (EBUS-L) pode-se realizar a punção por via transbrônquica (EBUS-TBNA) e transesofágica (EBUS-B-FNA) e, em tempo real, das estruturas (gânglios, massas e nódulos) visualizadas. O EBUS radial (EBUS-R) consiste numa sonda de ecografia radial acoplada na ponta de um cateter instrumentado pelo canal de trabalho de um broncofibroscópio, e permite a deteção e punção de lesões periféricas e a avaliação da extensão tumoral local. Assim, o EBUS permite a obtenção de amostras tecidulares de adenopatias e lesões tumorais, desempenhando um papel fundamental no estadiamento e reestadiamento do CP, e substituindo em muitos casos a mediastinoscopia. A punção aspirativa transbrônquica (TBNA) por EBUS é uma ferramenta versátil e precisa, para o diagnóstico e estadiamento das adenopatias mediastínicas ou hilares e lesões parenquimatosas centrais. A sua abrangência inclui as adenopatias mediastínicas altas, adenopatias paratraqueais superiores (estações 2R e 2L), adenopatias paratraqueais inferiores (estações 4R e 4L), adenopatias subcarinais (estação 7), adenopatias hilares (estações 10R e 10L) e adenopatias interlobares (estações 11R, 11L e 12R e 12L). Do ponto de vista técnico, não são abordáveis por este método o grupo 1, 3, 5 e 6. As adenopatias das seguintes estações podem ser abordadas por EUS: 2L, 3p (retrotraqueal), 4L, 5, 6, 7, 8 (paraesofágicas) e 9 (ligamento pulmonar)¹². Os estudos realizados mostram a sensibilidade deste método em cerca de 89% e uma especificidade de 91%. Quando usadas em conjunto, as duas técnicas, EBUS e *Endoscopic Ultrasound*, EUS-B, têm uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 100% no estadiamento. No reestadiamento tem uma sensibilidade de 76% e especificidade de 100%¹¹ e o valor preditivo negativo obriga, nos doentes com elevada probabilidade de pré-teste de metástase ganglionar, à realização de outro método para excluir os falsos negativos.

IMPORTÂNCIA DA COLHEITA DE BIÓPSIAS⁹

A colheita de biópsias com material tumoral suficiente e de “boa qualidade” é fundamental,

“*tissue is the issue*”, pois permitirá diagnosticar, subcaracterizar e genotipar, usando análise morfológica, imuno-histoquímica e molecular, orientando escolhas terapêuticas mais personalizadas para os tumores pulmonares de não pequenas células.

Podem-se realizar:

- Biópsias brônquicas – quando temos sinais diretos ou indiretos de neoplasia. Tem uma elevada rentabilidade diagnóstica, cerca de 90%, quando há lesão exofítica¹¹;
- Biópsias pulmonares transbrônquicas, com ou sem controlo de fluoroscopia, quando não temos alterações visíveis, mas esperamos atingir o tumor. A rentabilidade destas biópsias é cerca de 30-70%, dependendo do tamanho da lesão periférica, da localização, do número de biópsias colhidas (em média 5- 6), da utilização de fluoroscopia e da experiência do técnico.

OUTRO MATERIAL DIAGNÓSTICO A USAR⁹

Além das biópsias, outro tipo de material pode ser usado no decurso da utilização das técnicas endoscópicas, nomeadamente:

- Citologia das secreções brônquicas – lavado brônquico na área afectada, tem uma rentabilidade diagnóstica de aproximadamente 40%;
- Lavado broncoalveolar – pode ser usado em situações sem lesão endobrônquica visível, permitindo a recolha de líquido para citologia;
- Punção aspirativa transbrônquica ou transtraqueal – é utilizada sempre que uma lesão se encontra fora da árvore traqueobrônquica, para além da visibilidade da broncoscopia, ou sob a mucosa brônquica, não sendo atingível pelas biópsias ou escovado brônquico. A agulha de punção pode ter comprimentos variáveis (de 13- 15 mm). É também muito útil para a abordagem de adenopatias hilares ou mediastínicas, e para estadiamento. Esta técnica tem as mesmas limitações das biópsias transbrônquicas e tem uma sensibilidade de 43 a 83%¹¹;
- Escovado brônquico – pode utilizar-se em lesões proximais ou distais, tem uma rentabilidade diagnóstica de cerca de 50 a 60%.

Estas técnicas são complementares entre si e as biópsias, aumentando a rentabilidade diagnóstica, quando usadas em conjunto.

ABORDAGEM DAS OBSTRUÇÕES CENTRAIS¹⁰

As obstruções tumorais das vias aéreas principais, traqueia e brônquios principais, são muito graves porque podem pôr em risco a vida do doente, diminuem a sua qualidade de vida e a sobrevida. Estima-se que cerca de 20 a 30% dos doentes com cancro desenvolvam complicações associadas a obstruções das vias aéreas, atelectasia, pneumonia, etc.; e mais de 40% das mortes são atribuídas a doença locorregional. A causa mais comum de obstrução central é o carcinoma broncogénico, e 70 a 80% são carcinomas epidermoides. É importante salientar que os sintomas em esforço aparecem quando o lúmen da traqueia se encontra reduzido a menos de 8 mm, e, se o lúmen é inferior a 5 mm, surgem sintomas em repouso, dispneia, sibilo e estridor. Para a avaliação diagnóstica é imprescindível:

- TC do tórax – permite-nos caracterizar melhor a lesão, intraluminal ou extrínseca à via aérea, extensão da lesão e permeabilidade da via aérea distal;
- Broncofibroscopia – visualização direta da lesão e planeamento da terapêutica. Pode também ser usado para a utilização de técnicas terapêuticas;
- EBUS-r (sonda radial) – permite avaliar o grau de comprometimento da parede brônquica e das estruturas extrabrônquicas, interferindo na seleção de alguns dos doentes para terapêutica endoscópica ou cirúrgica;
- Broncoscopia rígida – é o método de escolha para terapêutica destas situações, pois permite assegurar a permeabilidade da via aérea e a ventilação do doente, bem como a utilização das diversas modalidades terapêuticas.

As modalidades terapêuticas ablativas endobrônquicas, que associadas ao desbridamento mecânico visam alcançar a hemóstase e a reperfusão da via aérea, variam com o tipo de lesão,

a experiência da equipa e a disponibilidade local do equipamento e, são:

- Com efeito imediato:
 - Dilatação da via aérea/broncoplastia – pode-se utilizar o broncoscópio rígido e/ou balões de dilatação;
 - Eletrocauterização/diatermia – causa destruição da lesão tumoral;
 - Coagulação por argon plasma – faz a destruição da lesão tumoral mas obriga a broncoscopias de revisão;
 - Ressecção com *laser* – destruição tumoral mais rápida e segura. As lesões ideais para tratamento por este método são centrais, intraluminais, com menos de 4 cm e com lúmen endobrônquico distal visível.
- Com efeito tardio:
 - Crioterapia – é um método seguro, pois minimiza o risco de hemorragia, mas de menor eficácia, mais lenta e retardado, obrigando a broncoscopias de revisão para remover os restos tumorais;
 - Braquiterapia;
 - Terapêutica fotodinâmica.

As terapêuticas ablativas pode-se associar a colocação de próteses endobrônquicas (*stents*), para restaurar e manter a permeabilidade brônquica.

Frequentemente, a melhor abordagem terapêutica passa pela combinação de várias técnicas.

IMPORTÂNCIA DAS PRÓTESES TRAQUEAIS E BRÔNQUICAS⁸

Os tumores centrais no seu processo de crescimento endobrônquico podem levar à oclusão da via aérea. Esta situação impede que o pulmão atelectasiado participe nas trocas gasosas, causando alterações da ventilação/perfusão ou mesmo *shunt* direito-esquerdo. Como grande parte dos doentes com CP têm uma diminuição da capacidade respiratória, por doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) concomitante ou pela atelectasia da obstrução tumoral, pode levar a um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, pelo que a repermeabilização da via aérea é muito importante. As próteses traqueais e brônquicas

são decisivas neste processo, pois a destruição do tumor endobrônquico pode não ser suficiente. As próteses endobrônquicas vão impedir a obstrução da via aérea. Existem essencialmente dois tipos de *stents*: os de silicone e os metálicos, recobertos ou não. Em desenvolvimento encontram-se os biodegradáveis. São escolhidos em função das características e extensão das lesões e da localização. Podem ser colocados, respetivamente, por broncoscopia rígida ou por broncofibroscopia.

As principais indicações para a colocação de próteses endobrônquicas centrais são:

- Obstrução da via aérea por compressão intrínseca ou extrínseca em doentes sem indicação cirúrgica;
- Crescimento tumoral endobrônquico rápido, apesar de terapêutica endoscópica;
- Associação às terapêuticas para destruição tumoral, para manter a permeabilidade do lúmen;
- Perda de suporte cartilágneo;
- Fístula traqueoesofágica;
- Em situações particulares para alívio da pneumonia pós-obstrutiva.

As suas principais complicações são:

- Obstrução por tecido de granulação;
- Obstrução por tumor;
- Migração;
- Interferência na *clearance* de secreções brônquicas;
- Halitose;
- Perfuração da via aérea.

ABORDAGEM DO DERRAME PLEURAL MALIGNO^{6,13}

O derrame pleural maligno representa 30 a 40% dos derrames pleurais, desenvolve-se por envolvimento neoplásico pleural direto, pela inflamação e aumento da permeabilidade pleural, causados diretamente pela invasão tumoral, e também, em muitos casos, por bloqueio linfático mediastínico. Nalgumas situações o tumor pode coexistir com derrame, sem envolvimento pleural, sendo designados por derrames paramalignos. O derrame pleural maligno representa habitualmente um mau prognóstico. Para a tomada de

decisões terapêuticas existe um *score* que avalia fatores prognósticos: **L**ENT (*pleural fluid Lactase desidrogenase*); **E**astern Cooperative Oncology Group [ECOG] *performance score*; **N**eutrophil-to-lymphocyte ratio, e **T**umor type).

O diagnóstico deve ser feito por:

- Radiografia de tórax postero-anterior, PA, perfil e decúbito lateral – técnica amplamente utilizada com excelente relação custo-benefício que permite avaliar a presença e extensão do derrame.
- Ecografia pleural – permite localizar os derrames, mesmo os de reduzidas dimensões; analisar as características ecográficas do líquido pleural; a presença de locas ou septos, da pleura, nomeadamente a presença de implantes pleurais e, por vezes, no pulmão; e orientar o local da toracentese, das biópsias pleurais; e poderá orientar a colocação do trocarte na toracoscopia.
- TC do tórax (preferencialmente com contraste) – para uma avaliação mais abrangente do tórax, existência e localização de eventual tumor pulmonar, envolvimento adenopático, extensão do derrame, envolvimento das estruturas do abdómen superior, outras alterações que possam ser detetadas.
- Toracentese – com recolha de líquido pleural que deve ser analisado para: contagem diferencial de células; proteínas totais; albumina; LDH; glucose; pH; amilase e citologia, e, eventualmente, de marcadores tumorais.
- Biópsia pleural fechada – recolha de fragmentos pleurais para avaliação histológica. Apesar da rentabilidade diagnóstica ser relativamente baixa, à volta dos 50%, deve-se fazer estas biópsias, pelo seu baixo risco de complicações, podendo contribuir para o diagnóstico.
- Toracoscopia – técnica *gold standard* para estudo da pleura. Permite avaliar a cavidade pleural, o tipo de lesões existentes, colher maiores fragmentos de biópsia para análise e realizar pleurodese, para evitar a recidiva do derrame. As opções terapêuticas incluem:
- Toracenteses terapêuticas nos doentes com sobrevida expetável de dias a semanas e nos

quais não se prevê mais do que duas toracenteses; pleurodese com talco por toracoscopia; pleurodese com talco ou outro agente esclerosante por dreno torácico de pequeno calibre; cateter pleural tunelizado subcutâneo; cirurgia ou uma combinação dos diferentes métodos.

A escolha deve basear-se na preferência e *performance status* do doente, tipo tumor, prognóstico, presença de pulmão encarcerado ou não, experiência e disponibilidade local.

Dependendo da esperança de vida o cateter pleural subcutâneo tunelizado é recomendado nalguns doentes, nomeadamente: com mau estado geral sem condições para fazer toracoscopia, com pulmão encarcerado ou naqueles em que falhou a pleurodese,¹⁴ podendo permitir ao doente fazer a drenagem do líquido em casa, sem necessidade de recorrer ao hospital, pelo que nalguns centros é a primeira escolha.

Só se justifica a toracoscopia como método de pleurodese quando a invasão tumoral pleural é detetada no decurso de toracoscopia diagnóstica.

BIBLIOGRAFIA

1. Pastis N, Bonifazi M, Gasparini S, Silvestri GA. The IASCL Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology. 2014;23:335-44.
2. Shah Pallav L. ERS Handbook of Respiratory Medicine, 2.^a ed. 2013:109-113.
3. Beamis JF. Interventional Bronchoscopy. 2000:22-30.
4. Mathur PN, Lodenkemper R. Medical thoracoscopy: role in pleural and lung diseases. In Beamis JF Jr, Mathur PN (eds.). Interventional Pulmonology. New York, McGraw-Hill, 1999:169-184.
5. Astoul P, Boutin C. Interventional Pulmonology. 1999:185-205.
6. Panadero FR. Textbook of Pleural Diseases. 2003;22:297-309.
7. Shure D. Principles and Practice of Lung Cancer. 1996;28:471-9.
8. Colt HG, Dumon JF. Tracheobronchial stents: indications and applications. Lung Cancer. 1993;9(1-6):301-6.
9. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Thorax. 2013;68:i1-i44.
10. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction – State of art. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(12):1278-97.
11. Herth FJF. Bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. Breathe. 2011;7(4):325-37.
12. Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonar medicine. Endoscopy. 2006;38(51):S118-22.
13. Porcel JM, et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. Exp Rev Resp Med. 2017;11(4):273-84.
14. Penz E, et al. Management of malignant pleural effusion: challenges and solution. Cancer Manag Res. 2017;9:229-41.

A anatomia patológica na prática clínica do carcinoma pulmonar: novos desafios

A. Lopes Ribeiro e R. Sotto-Mayor

QUAL A DIFICULDADE DE DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS EM BIÓPSIA?

Os avanços da biologia molecular permitiram uma melhor compreensão do carcinoma pulmonar (CP), alteraram a abordagem do tratamento, principalmente nos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC), e a análise das mutações é cada vez mais importante na era do tratamento personalizado¹. Assim sendo, é fundamental que a biópsia seja satisfatória, permitindo a caracterização histológica e o diagnóstico com a maior precisão possível.

Nos últimos anos, a caracterização histológica do CP tornou-se mais complexa, ultrapassando a simples distinção de «doença de células pequenas» ou «não pequenas». A maioria dos doentes com CP é diagnosticada em estágio avançado e o diagnóstico é, em cerca de 80% dos CPNPC, baseado numa pequena amostra de biópsia ou citologia².

O diagnóstico patológico do CP consiste num processo de múltiplas etapas, começando pela morfologia, seguindo-se a imuno-histoquímica (IHQ) e passando pela caracterização molecular no caso do CPNPC. Tornou-se assim um desafio para o patologista garantir a realização de todas as etapas do processo, para tal é necessário fazer uma correta gestão da amostra disponível no sentido de otimizar o tecido e minimizar o desperdício (Fig. 1)².

O DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO NO PRÓPRIO DIA É POSSÍVEL?

O principal objetivo de um Serviço de Anatomia Patológica é disponibilizar diagnósticos de forma rápida e eficaz. Esta permanente preocupação levou a que várias técnicas e/ou tecnologias fossem testadas ao longo dos anos no sentido de obter um diagnóstico morfológico em tempo útil.

O potencial da aplicação da energia de micro-ondas na histotecnologia foi primeiramente descoberto por Mayers, em 1970, ao ser bem-sucedido na fixação de tecidos utilizando um gerador de micro-ondas³.

Desde então, vários estudos demonstraram:

- as vantagens da utilização de micro-ondas nas técnicas de coloração dos tecidos e nas técnicas complementares do diagnóstico morfológico como, por exemplo, na histoquímica e na IHQ;
- que a preservação antigénica de tecidos fixados utilizando a energia de micro-ondas é muito superior em relação aos fixados exclusivamente em formaldeído pelo método convencional;
- o efeito de um processador rápido assistido por micro-ondas totalmente automatizado (RTP) no exame histológico e no tempo de resposta para relatórios anatomopatológicos.

Os referidos estudos concluíram que o tempo de resposta para os relatórios anatomopatológicos

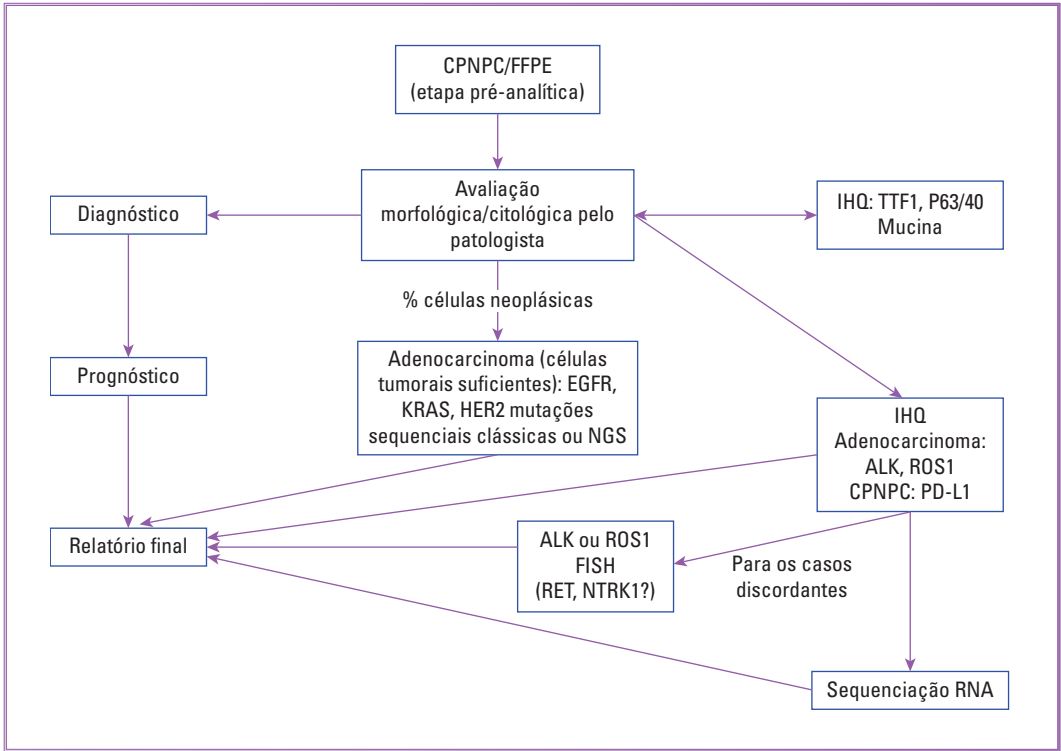


Figura 1. Algoritmo de teste que integra análises diagnósticas e preditivas do CPNPC. FFPE: parafina fixada em formalina; IHQ: imuno-histoquímico; TTF: fator de transcrição da tireoideia; P40: BC28 – anticorpo monoclonal; P63: proteína p63; EGFR: recetor do fator de crescimento epidérmico; HER: recetor do fator de crescimento epidérmico humano; ALK: cinase do linfoma anaplásico; NGS: sequenciação da próxima geração; PD-L: ligando de morte celular programada; FISH: hibridação in situ por fluorescência; NTRK: recetor de tropomiosina cinase neurotrófica; ROS1: recetor de tirosina cinase; RET: recetor proto-oncogene tirosina cinase; KRAS: homólogo de oncogene do vírus do sarcoma Kirsten; BRAF: proteína cinase, serina/treonina.

reduziu substancialmente, passando a ser possível produzir relatórios no próprio dia em aproximadamente 55% dos casos, em comparação com menos de 1% antes do uso da RTP.

A mais-valia desta técnica resulta numa melhor rentabilização dos recursos hospitalares, melhor planificação do tratamento e seguimento clínico dos doentes e, acima de tudo, na diminuição da ansiedade dos mesmos.

No entanto, é também necessário que os serviços de anatomia patológica invistam nos recursos humanos e adequem os processos e métodos de trabalho, para que seja possível utilizar e tirar

partido de toda esta tecnologia e produzir diagnósticos no próprio dia.

TENDO EM CONTA AS NOVAS EXIGÊNCIAS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CARCINOMA PULMONAR PODERÁ A CITOPATOLOGIA SER UMA MAIS-VALIA?

O CP pode manifestar-se sob diversas formas, sendo que cerca de 70% são inoperáveis e apresentam-se como doença avançada, em doentes

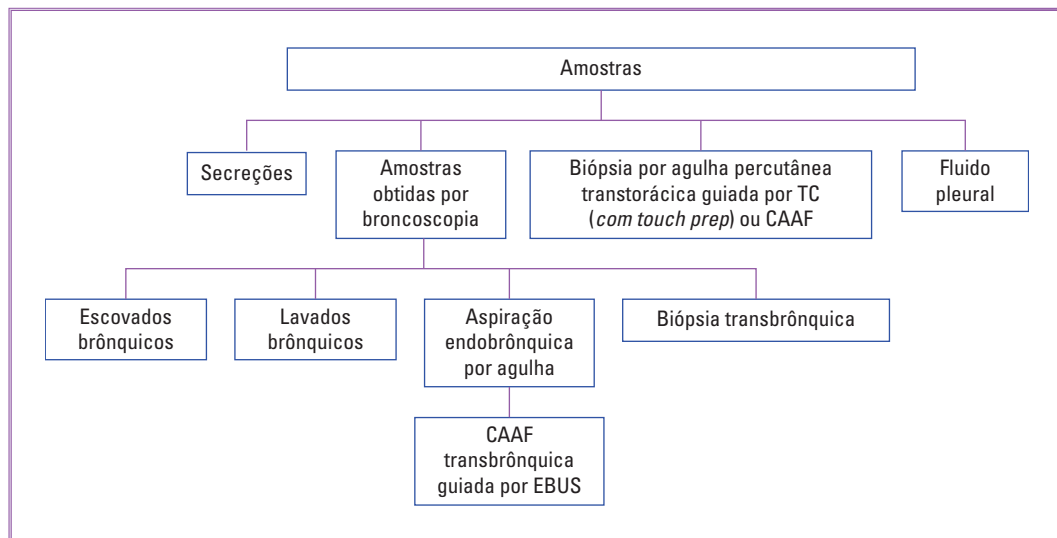


Figura 2. Métodos de colheitas de amostras. TC: tomografia computadorizada; CAAF: citologia aspirativa por agulha fina; EBUS: broncofibroscopia e a ecoendoscopia brônquica.

idosos e/ou de alto risco⁴. A escolha do método de diagnóstico mais adequado depende de diferentes variáveis relacionadas com o tumor, com o doente e com a equipa multidisciplinar, tendo em vista o diagnóstico, o estadiamento, a melhor opção terapêutica e o prognóstico. Nesse sentido, o método de diagnóstico deverá ser rápido, o menos agressivo e oneroso possível, mas conclusivo.

Na citologia diagnóstica, na grande maioria dos casos, as características citológicas das lesões são semelhantes, independentes do método de colheita da amostra, conforme exemplifica a figura 2.

Tendo em conta o que está definido como boas práticas para a obtenção de citologias⁴, ilustradas na figura 3, vários estudos demonstraram que, contrariamente ao que é comum pensar, uma biópsia pode não ser a técnica mais adequada quando comparada com a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), até porque para a obtenção de uma amostra representativa de um tumor heterogéneo a CAAF pode ser dirigida a diferentes áreas de um tumor com uma passagem, enquanto uma biópsia obtém tecido de uma área do tumor.

Assim sendo, podemos concluir que a citologia diagnóstica é um método que possui a vantagem de ser sensível, rápido, económico, e com risco mínimo para o doente⁵, pelo que, cada vez mais, será um método útil a considerar, principalmente tendo em conta que a maioria dos doentes com CP terá apenas amostras de citologia ou pequenas biópsias disponíveis.

PODERÁ A CITOLOGIA PROVIDENCIAR MATERIAL ADEQUADO PARA ESTUDO MOLECULAR?

A obtenção de material por biópsia pode não ser fácil e até 40% de todos os diagnósticos de CPNPC podem ser feitos unicamente por citologia. Os citoblocos são preferíveis aos esfregaços porque permitem melhor preservação das células malignas e há retenção de mais material para estudos diagnósticos adicionais. Assim sendo, há que minimizar perda de tecido durante a técnica de colheita ROSE (*Rapid On-Site Evaluation*), fazer mais do que uma passagem para maximizar

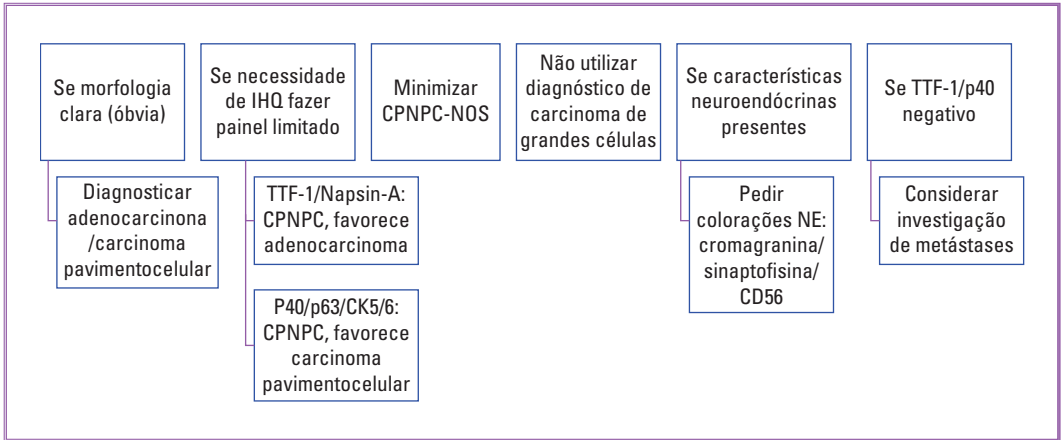


Figura 3. Guidelines de boas práticas para amostras de citologia e pequenas biópsias. TTF: fator de transcrição da tireoideia; P40: BC28 – anticorpo monoclonal; CPNPC: carcinoma pulmonar de não pequenas células; NOS: Not otherwise specified; IHQ: imuno-histoquímica; P63: proteína p63; CK5: citoqueratina 5; NE: neuroendócrino; CD56: NCAM – molécula de adesão celular.

o material para citoblocos, realizar um número limitado de colorações especiais (Fig. 3). A citologia tem a vantagem de não estar, na sua maioria, fixada em formol, o que contribui para melhor qualidade e preservação dos ácidos nucleicos. Assim sendo e tendo em conta que estamos na era da análise molecular e dos tratamentos «personalizados», faz todo o sentido que se utilizem amostras de citologia pulmonar como material para a análise de biomarcadores⁶. Para efeito, é também fundamental a coordenação e comunicação estreita entre patologistas responsáveis e a sala de técnicas/histologia/molecular, principalmente nos serviços onde as amostras de citologia e biópsia são relatadas de forma independente, para facilitar uma melhor seleção de amostras.

QUAL O PAPEL DA IMUNO-HISTOQUÍMICA NO DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA PULMONAR?

A IHQ é o processo de deteção da expressão de proteínas localizadas nas células dos tecidos utilizando o princípio antígeno/anticorpo.

Uma vez que a eficácia da terapêutica-alvo não é similar entre os vários tipos histológicos de

CP, os testes IHQ ajudam no diagnóstico e estratificação dos referidos tipos histológicos.

Quando, por problemas técnicos de amostragem ou de indiferenciação celular, não é possível a classificação definitiva, todo o esforço deverá ser feito no sentido de, ao menos, identificar a histogênese (carcinoma vs. sarcoma vs. linfoma) e de separar os tumores indiferenciados de grandes e de pequenas células. É um facto que, em algumas situações, tal ampla separação pode ser impossível de ser realizada por falta de material avaliável.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os carcinomas (grupo histológico mais frequente) em: adenocarcinoma; carcinoma pavimentocelular; carcinoma neuroendócrino (incluem neste grupo o carcinoma de pequenas células); carcinoma de grandes células; carcinoma ade-noescamoso; carcinoma sarcomatoide; carcinomas inclassificáveis e outros e tumores tipo-glândula salivar⁴. Os tipos histológicos predominantes de carcinoma são⁴:

- Adenocarcinoma (ADC) – 40%;
- Carcinoma pavimentocelular (CPC) – 20%;
- Carcinoma de pequenas células (CPPC) – 13%.

Tabela 1. Imuno-histoquímica no diagnóstico diferencial dos três tipos histológicos mais frequentes

Tipo histológico	TTF1	NapsinA	CK7	P40	P63	CK5	CD56	Cromogranina	Sinaptofisina
ADC	+	+	+	–	–/(30%)	–	–	–	–
CPC	–	–	–	+	+	+	–	–	–
CPPC	+	–	+(focal)	–	–	–	+	–	–

ADC: adenocarcinoma; CPC: carcinoma pavimentocelular; CPPC: carcinoma pulmonar de pequenas células; TTF1: fator de transcrição da tireoideia; CK7: citoqueratina 7; P40: BC28 – anticorpo monoclonal; P63: proteína p63; CK5: citoqueratina 5; CD56: NCAM – molécula de adesão celular.

Na tabela 1 está representado o perfil IHQ que permite o diagnóstico diferencial. Estes elementos são os que impõem contantes desafios na prática diária do Serviço de Anatomia Patológica.

QUAIS OS FATORES DE PROGNÓSTICO?

Quer o tipo histológico quer alguns subtipos de neoplasias estão associados a diferenças prognósticas, pelo que o estudo IHQ utilizado para o diagnóstico já tem em si um valor prognóstico⁴.

Fatores ou marcadores de prognóstico são caraterísticas tumorais, ou do doente, que dão informação sobre o *outcome*, nomeadamente a sobrevivência, de forma independente da terapêutica. O objetivo é definir subpopulações de doentes com *outcomes* diferentes que venham a beneficiar de terapêuticas diferentes, como apenas cirurgia ou terapêutica neoadjuvante⁷. Como exemplos temos⁴:

- O sexo feminino e o não tabagismo como fatores de prognóstico favorável independentemente do estágio da doença;
- O tamanho do tumor (sendo mais significativa a dimensão do componente invasivo);
- Os subtipos sólido e micropapilar de adenocarcinoma do pulmão como fatores de mau prognóstico.

Os marcadores preditivos, pelo contrário, são caraterísticas tumorais ou dos doentes que pre- dizem benefício da utilização de tratamentos

específicos, quer em termos da diminuição da dimensão do tumor, quer em termos de sobre- vivência.

Os marcadores preditivos utilizados na prática clínica são o recetor do fator de crescimento epi- dérmico (EGFR) (mutação), a proteína cinase de linfoma anaplásico (ALK) (rearranjo), recetor de ti- rosina cinase (ROS) (mutação) e homólogo de oncogene do vírus do sarcoma Kirsten (KRAS) (mutação)⁷. Marcadores com valor prognóstico potencial e para os quais existe estudo IHQ, e validados para neoplasias, são: HER2, p53, Ki-67 (indicador do índice de proliferação celular), bcl-2 (oncoproteína); e o TTF-1⁷, que ocorre em mais de 70% dos carcinomas neuroendócrinos de grandes células, pode estar associado a redução da sobre- vivência e aumento da taxa de recorrência⁴.

Embora com papel controverso no prognós- tico do CP, o fator de crescimento endotelial (VEGF) foi alvo de vários estudos que demons- traram a relação entre um alto nível de circula- ção do mesmo com o mau prognóstico nos ca- sos de CPNPC, bem como com a existência de metástases pela via hematogénica do adenocar- cinoma.

A expressão de PD-L1 (proteína PD-L1), como marcador preditivo de resposta ao tratamento dos CPNPC, tem sido estudada e permite identi- ficar os subgrupos de doentes que vão beneficiar da terapêutica imunológica. A sua determina- ção está otimizada pela técnica de IHQ, a cargo dos anatomopatologistas e, dada a sua importância crescente, deve fazer parte da rotina diagnóstica.

QUAL A IMPORTÂNCIA DA REBIÓPSIA NA ANATOMIA PATOLÓGICA? PODERÁ UMA REBIÓPSIA MODIFICAR O DIAGNÓSTICO ORIGINAL?

A rebiópsia é realizada sobretudo em situações de progressão neoplásica após a terapêutica inicial ou se um novo tumor tiver um comportamento muito diferente do esperado em relação ao primeiro. Deve ser feita no local da recidiva/progressão, permitindo a atualização de características de um tumor potencialmente importantes para a decisão terapêutica.

Nos doentes sob terapêutica com EGFR-TKI, a mutação secundária mais frequente de resistência é a T790M no exão 20. Atualmente já existem e continuam a ser desenvolvidos novos TKI de terceira geração eficazes e indicados nos doentes com mutação T790M, pelo que a rebiópsia se torna necessária para a sua confirmação⁸.

A maioria das rebiópsias (77%) é efetuada em lesões pulmonares sendo as restantes extrapulmonares⁹.

Os procedimentos realizáveis são múltiplos, como a citologia esfoliativa, a CAAF, a biópsia por agulha e amostras cirúrgicas. A escolha depende da localização e da acessibilidade do tumor, da condição do doente, da disponibilidade da técnica e da capacidade e experiência técnicas.

O diagnóstico dado na rebiópsia pode ser diferente do diagnóstico da biópsia inicial em situações de erro de diagnóstico devido a heterogeneidade tumoral (por exemplo, na presença de componentes histológicos diferentes, que não tenham sido colhidos na amostragem inicial) ou nos casos de transformação tumoral. Ambas as situações podem representar novas oportunidades terapêuticas para o doente⁹.

SERÁ A PATOLOGIA DIGITAL O FUTURO DA ANATOMIA PATOLÓGICA?

Segundo as diretrizes da Direção-Geral da Saúde (DGS), entende-se por telepatologia/patologia

digital (macroscopia e microscopia) a prática de anatomia patológica à distância, utilizando os elementos de tecnologia digital, nomeadamente imagens estáticas, lâminas digitalizadas e video-microscopia. Inicialmente utilizada para o ensino, atualmente é utilizada no apoio ao estudo macroscópico e microscópico de peças cirúrgicas por patologistas à distância, em alguns hospitais e em algumas situações, dada a boa correlação no global entre a observação da lâmina ao microscópio ótico e observação da imagem digitalizada¹⁰. Tal como sucede noutras especialidades, em anatomia patológica também se recorre à telemedicina para a consulta de segundas opiniões/diagnósticos junto de outras instituições, dadas as limitações e condicionalismos geográficos em Portugal (norma da DGS), eliminando assim a dificuldade logística, o risco de perda/dano/degradação de material e os custos de envio de peças cirúrgicas, de blocos de parafina e lâminas para a instituição de destino.

A patologia digital permitirá quer centralizar os serviços, com maior concentração e poupança de recursos, quer generalizar a disponibilidade de um diagnóstico/prognóstico patológico rápido a regiões até agora isoladas ou com apoio insuficiente, não só numa dimensão regional e nacional, como também internacional e global.

O uso da patologia digital permitirá ainda ultrapassar a limitação da dimensão humana através da introdução de técnicas quantitativas por meio de *software* incorporado¹¹.

O QUE SÃO E QUAL A UTILIDADE DAS BIÓPSIAS LÍQUIDAS?

As biópsias tecidulares constituem procedimentos invasivos limitados a certas localizações, que nem sempre são fáceis de realizar e não refletem a heterogeneidade clonal do tumor^{12,13}.

O sangue periférico dos doentes oncológicos representa uma nova fonte de obtenção de materiais derivados do cancro, constituindo o que se convencionou chamar biópsia líquida. Estes componentes podem também ser obtidos a partir do exame de outros fluidos do organismo,

como líquidos pleural, cefalorraquidiano ou peritoneal, e saliva ou urina.

Foi demonstrado que a sua análise reflete características quer do tumor primário quer das metástases (como o estado mutacional), permitindo atuar no contexto de medicina personalizada¹².

Essa análise poderá incidir sobre células tumorais circulantes (CTC), ADN livre circulante (cfDNA), o seu subgrupo ADN tumoral circulante (ctDNA), exomas e plaquetas tumor-educadas (TEP).¹²

A sua aplicabilidade poderá abranger áreas como o rastreio não invasivo do cancro, diagnóstico precoce, monitorização em tempo real da doença oncológica (resposta à terapêutica, presença de doença residual, progressão da doença, emergência de mutações de resistência a agentes-alvo) e prognóstico^{12,13}.

No que diz respeito aos CPNPC, as biópsias líquidas estão a ganhar terreno na prática clínica, já que são não invasivas e podem ser facilmente repetidas, permitindo a deteção de alterações genómicas associadas à resistência adquirida aos agentes-alvo¹⁴, como é o caso dos EGFR-TKI, em que esta é, em geral, constatada após 12 meses de tratamento, sendo que, em 50-65% dos casos, ocorre via mutação EGFR T790M, localizada no domínio cinase do exão 20, para a qual já dispomos de terapêutica eficaz com EGFR-TKI de terceira geração^{15,16}.

PODERÃO AS BIÓPSIAS LÍQUIDAS SUBSTITUIR AS BIÓPSIAS TECIDULARES?

A caracterização histopatológica dos CPNPC e a identificação do respetivo estado mutacional é hoje fundamental para a seleção terapêutica destas neoplasias, o que coloca vários desafios biológicos e tecnológicos, não sendo consensual a resposta à presente questão^{17,18}.

Em relação às biópsias tecidulares, podemos fazer algumas considerações:

- São processos invasivos, passíveis de complicações, que dão informação específica sobre determinada localização tumoral, estando

limitado o acesso à heterogeneidade tumoral intra e intertumoral;

- Uma pequena quantidade de amostra tecidular pode ser obtida para estudo IHQ e análise genómica, mas nem sempre isso é possível; por vezes, o acesso ao resultado dos exames é mais longo do que seria exetável para o início do tratamento oncológico; os próprios processos de preservação do material colhido (fixação com formalina) podem levar a falsos-positivos dos estudos moleculares;
- Pode existir dificuldade em biopsar determinados órgãos, ou tal ser inviável quando não é possível localizar a lesão pelos estudos imagiológicos disponíveis; com frequência, os doentes apresentam um *performance status* deficiente, o que compromete a realização de técnicas invasivas;
- As biópsias seriadas, quando necessárias, são pouco toleradas pelos doentes.

No que se refere às biópsias líquidas, podemos realçar que:

- São não invasivas e menos onerosas;
- Estão menos dependentes do tumor primitivo já que tanto este como as suas metástases libertam ADN na corrente sanguínea, podendo refletir a heterogeneidade tumoral;
- Escassas cópias de ctDNA mutado são suficientes para exame;
- Existe facilidade de colheita das amostras sanguíneas, o que permite avaliações seriadas;
- A melhor tolerância dos doentes à colheita do sangue periférico permite uma melhor *compliance* à investigação clínica (resposta à terapêutica, deteção de doença residual, deteção precoce de progressão, estudo de mutações de resistência);
- Podem constituir um exame alternativo às biópsias convencionais, quando a colheita de material tecidular é inviável, inapropriada ou difícil de obter;
- Com técnicas de sequenciação de nova geração (NGS) poder-se-ão pesquisar simultaneamente múltiplas mutações com potencialidade de tornarem-se alvos terapêuticos¹⁹;

- Nos casos (5-7%) em que a resistência aos TKI ocorre pela transformação histológica em CPPC, a tecnologia atual não a permite identificar;
- Especificamente, em relação à pesquisa de mutações T790M¹⁴, é sabido que apresenta alta especificidade (pouca probabilidade de encontrar falsos positivos) e moderada sensibilidade (perdem-se mutações nalgumas amostras); os resultados, em laboratórios de referência, podem ser rápidos (24-48h), o que possibilita uma mudança rápida da terapêutica em curso; cerca de 60% dos doentes com T790M positiva poderão evitar biópsias invasivas com a utilização de biópsias líquidas; testes positivos com biópsias negativas sugerem que a mutação é proveniente de outras localizações (visão alargada de todos os locais comprometidos); em caso de biópsia líquida negativa, está indicada a (re)biópsia tecidual¹³.

Torna-se evidente que as biópsias líquidas apresentam vantagens em relação às tecidulares, podendo substituí-las em parte, contudo, o espectro das suas potenciais indicações necessita de validação para que, no futuro, passe a integrar a rotina clínica na abordagem dos CPNPC^{17,18}.

BIBLIOGRAFIA

1. Ofiara LM, Navasakulpong A, Ezer N, Gonzalez AV. The importance of a satisfactory biopsy for the diagnosis of lung cancer in the era of personalized treatment. *Curr Oncol*. 2012;19(Suppl 1):S16-S23.
2. Bubendorf L, Lantuejoul S, de Langen AJ, Thunnissen E. Nonsmall cell lung carcinoma: diagnostic difficulties in small biopsies and cytological specimens: Number 2 in Series " Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev*. 2017;26(144):170007.
3. Leong AS. Microwaves and turnaround times in histoprocessing: is this a new era in histotechnology? *Am J Clin Pathol*. 2004; 121(4):460-2.
4. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (eds.). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours, 4th Edition, 2015.
5. 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): 244-85.
6. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9): 1681-90.
7. Zhu CQ, Tsao MS. Prognostic markers in lung cancer: is it ready for prime time? *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(3):149-58.
8. Kawamura T, Kenmotsu H, Taira T, et al. Rebiopsy for patients with non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Sci*. 2016;107(7): 1001-5.
9. Jekunen AP. Role of Rebiopsy in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer for Directing Oncology Treatments. *J Oncol*. 2015;2015: 809835.
10. Goacher E, Randell R, Williams B, Treanor D. The Diagnostic Concordance of Whole Slide Imaging and Light Microscopy: A Systematic Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(1):151-61.
11. Yu K-H, Zhang C, Berry GJ, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun*. 2016;7:12474.
12. Pérez-Callejo D, Romero A, Provencio M, Torrente M. Liquid biopsy based biomarkers in non-small cell lung cancer for diagnosis and treatment monitoring. *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5(5):455-65.
13. Bordi P, Del Re M, Danesi R, Tiseo M. Circulating DNA in diagnosis and monitoring EGFR gene mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):584-97.
14. Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1698-705.
15. Ogunleye F, Ibrahim M, Stender M, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. A paradigm shift in stage IV non-small cell lung cancer treatment. *Am J Hematol/Oncol*. 2015;11:16-25.
16. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(18):1689-99.
17. Illié M, Hofman Paul. Pros: Can tissue biopsy be replaced by liquid biopsy? *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(4):420-3.
18. Mino-Kenudson M. Cons: Can tissue biopsy be replaced by liquid biopsy? – the US experience. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(4):424-7.
19. Malapelle U, Pisapia P, Rocco D, et al. Next generation sequencing techniques in liquid biopsy: Focus on non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer*. 2016;5(5):505-10

Importância dos biomarcadores na terapêutica do cancro do pulmão

V. Hespanhol

FATOR PREDITIVO E/OU PROGNÓSTICO FAZ DIFERENÇA?

Os conceitos de fator prognóstico e fator preditivos são fundamentais na medicina atual. Desde sempre, características clínicas como idade, género, perda de peso, *performance status* são consideradas muito importantes na avaliação do doente oncológico e até na escolha da estratégia terapêutica¹. Mais recentemente, é do conhecimento geral que outras características como: histologia escamosa/não escamosa, a presença de mutações recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), translocações proteína cinase de linfoma anaplásico (ALK) ou recetor de tirosina cinase (ROS1), expressão ligando de morte programada (PD-L1) igual ou superior a 50% ou até, uma carga mutacional não sinónima elevada, estão usualmente associadas a diferentes comportamentos dos tumores²⁻⁶. Em que diferem estes dois tipos de características? A presença de um estado geral deficiente, perda de peso ou mesmo, nalgumas circunstâncias, o género, poderão influenciar o futuro de um qualquer doente, independentemente de qual o tipo de tratamento ou estratégia utilizada, são por definição fatores de prognóstico¹. Por outro lado, a presença de mutações do EGFR nos exões 19 ou 21, translocações do ALK ou ROS1, uma vez identificadas, influenciam significativamente o comportamento da doença se tratamentos específicos forem utilizados, são por definição fatores preditivos^{2,3}.

A sua presença prediz um melhor resultado terapêutico se no doente em questão forem utilizadas terapêuticas que inibam o sinal proliferativo associado a estas mutações condutoras. Porém, as coisas podem complicar-se e uma determinada característica pode, em determinadas circunstâncias, funcionar para além de preditiva, também como prognóstica e, por vezes, em sentidos opostos de acordo com situações específicas⁷. O reconhecimento do impacto de uma característica como fator preditivo ou prognóstico, ou em ambos, é fundamental na identificação de plausibilidade biológica associada ao comportamento tumoral, bem como à correta escolha de um tratamento numa perspectiva de personalização da terapêutica antineoplásica.

O QUE É UM BIOMARCADOR?

Tal como com outros sinais utilizados em medicina, biomarcador define-se como um sinal mensurável e reproduzível.

Várias têm sido as entidades que têm elaborado definições de biomarcador⁸. A Organização Mundial da Saúde (OMS)⁹ definiu biomarcador como «qualquer substância, estrutura ou processo mensuráveis no corpo ou nos seus produtos que possa influenciar ou prever a incidência ou o *outcome* de uma doença». Posteriormente, a OMS refez a sua definição¹⁰, criando uma solução mais operativa e adaptada à atualidade, «qualquer medição que reflita a interação entre um sistema biológico e um potencial risco, que pode

ser físico, químico ou biológico. A resposta medida pode ser funcional ou fisiológica, bioquímica a nível celular, ou uma interação molecular»⁹. O grande problema é estabelecer a relação entre um determinado biomarcador mensurável e a realidade clínica, o *end point*, que é suposto identificar. Os biomarcadores são por definição características dos processos biológicos, objetivas e quantificáveis. Os *end points* clínicos refletem ou caracterizam a forma como um indivíduo, incluído numa investigação, se sente ou sobrevive, enfim, caracterizam o estado de saúde e bem-estar na perspetiva individual. Se considerarmos relativamente ao cancro do pulmão (CP) avançado, os três biomarcadores atualmente mais utilizados, EGFR, ALK e PD-L1, a sua medição (avaliação) é realizada na perspetiva de que funcionem como *end points* substitutos (*surrogate end points*) quando associados a uma determinada opção terapêutica e influenciem os verdadeiros *end points*, taxa de resposta, tempo livre de progressão (por vezes também considerado *surrogate*) e sobrevivência global.

QUAIS OS PRINCIPAIS BIOMARCADORES UTILIZÁVEIS NA ESCOLHA DA TERAPÊUTICA DO CANCRO DO PULMÃO?

Nos últimos anos, mercê do aumento do conhecimento científico no que respeita aos mecanismos envolvidos no controlo do sinal proliferativo celular, foi possível identificar características no genoma tumoral que, quando presentes, determinam resultados mais favoráveis se forem utilizados tratamentos específicos. Atualmente, no CP, os principais biomarcadores são a histologia², as mutações 19 e 21 do gene do EGFR¹¹, as translocações ALK e ROS1^{4,12} e o PD-L1 (*protein dead ligand 1*)¹³. Estes marcadores são atualmente avaliações de rotina indispensáveis para a decisão terapêutica no carcinoma de não pequenas células (CPNPC) em que está indicada terapêutica sistémica.

Com a generalização da sequenciação de nova geração, outros marcadores moleculares, proteína cinase, serina/treonina (BRAF), recetor do fator de

crescimento epidérmico humano (HER2), MET, etc., têm sido utilizados de forma ocasional na decisão terapêutica dos doentes, com assinaláveis resultados¹⁴.

COMO SURGIRAM?

A suscetibilidade dos tumores a diferentes fármacos sempre foi conhecida. Desde sempre, ainda hoje para muitos doentes com CP avançado, a escolha da melhor terapêutica é realizada numa perspetiva de sensibilidade clínica, considerando as comorbilidades e as limitações funcionais do doente. O primeiro biomarcador conhecido, útil no tratamento do CP, foi o histopatológico, carcinoma de pequenas células/carcinoma de não pequenas células (CPPC/CPNPC). Em 2008, na sequência de um ensaio clínico desenhado para provar a equivalência entre dois dupletos de platino – um com gemcitabina e outro com pemetrexed –, no tratamento de primeira linha do carcinoma avançado CPNPC², foi possível também identificar um subgrupo no qual o duplete platino-pemetrexed mostrava resultados muito superiores aos obtidos com platino-gemcitabina², tratava-se do subgrupo dos CPNPC não escamosos. A partir desta observação, a classificação histológica dos CPNPC em escamosos e não escamosos tornou-se obrigatória para definir o tratamento.

A constatação da expressão do EGFR nos CPNPC é conhecida há várias décadas, é muito prevalente, ultrapassa os 60% e geralmente associa-se a pior prognóstico¹⁵. Nos finais dos anos 90 do século XX surgem os inibidores do EGFR: o gefitinib e, posteriormente, o erlotinib. Dada a elevada proporção de CPNPC com expressão do EGFR, fazia sentido que a utilização deste inibidor determinasse resultados clínicos importantes na maior parte destes doentes¹⁵. Vários ensaios em que estes inibidores foram utilizados isoladamente ou em associação a quimioterapia (QT) foram realizados e os resultados decepcionantes. Em 2004, na sequência de um caso clínico em que o tratamento com gefitinib determinou uma resposta significativa³, foram identificadas mutações somáticas do gene do EGFR, sugerindo que a sua

existência se associava a esta resposta e ao benefício por ela determinado. Foram precisos mais cinco anos até que, de uma forma global, as mutações somáticas no gene do EGFR, nos exões 19 e 21 e, mais raramente, no 18 fossem reconhecidas como biomarcadores de resposta ao tratamento¹⁶. A existência destas mutações condicionando uma acentuada melhoria no tempo livre de progressão¹⁶, impulsionando a sobrevivência global para valores nunca vistos em doentes com CP avançado¹⁷, só foram reconhecidas pelo facto no decurso de um ensaio clínico em que se comparava um duplete de QT com platino e gefitinib em doentes com adenocarcinoma (ADC), não fumadores ou fumadores leves e realizado no Oriente, tudo isto características clínicas previamente reconhecidas como mais suscetíveis de identificar potenciais respondedores ao gefitinib. No final desse estudo foi possível reconhecer a existência, após uma queda inicial, no braço tratado com gefitinib, de um grupo de doentes que persistia com resposta mantida por um período tempo não usualmente observado, quando esses doentes eram tratados com QT. A avaliação do genoma dos tumores desses doentes permitiu identificar as mutações somáticas já descritas por Lynch, et al. em 2004³. No gene do EGFR, nos exões 19 e a mutação pontual no local 858 do 21, serviriam posteriormente como critérios de seleção para os ensaios que comprovaram o seu papel de biomarcadores^{11,17}. Este racional biológico generalizou-se e surgiu a designação de «tumores com mutações condutoras/ativadoras» (*driver mutation tumors*) e várias associações científicas criaram consórcios com o objetivo de identificar outras mutações condutoras/ativadoras que pudessem estar na génese da proliferação neoplásica¹⁸, potencialmente passíveis de serem inibidas com fármacos (*druggable mutations*)¹⁸. Com este racional surgiram o EML4-ALK¹⁹, ROS1⁴, BRAF²⁰, HER2²⁰, MET²⁰.

A identificação da expressão de PD-L1 nas células tumorais e a sua capacidade de selecionar, os doentes que mais beneficiam com imunoterapia não é ainda clara para a globalidade dos doentes²¹. Biologicamente faz sentido que a acumulação desta proteína esteja presente sempre que o

immunocheckpoint PD1-PD-L1 esteja envolvido na criação de um estado de imunotolerância que permita o aparecimento e a proliferação de um tumor do pulmão. Porém, a dinâmica que está associada à expressão das células tumorais em PD-L1 reduz a precisão das biópsias, na sua capacidade de colheita de amostras representativas dessa expressão na totalidade do tumor²⁰. Esta situação, reduz a aplicabilidade deste biomarcador, porém, é inequívoco que nas situações em que se prova existir uma expressão intensa de PD-L1, igual ou superior a 50%, isso significa uma forte possibilidade de obter benefício quando utilizado um inibidor do PD-L1 – o pembrolizumab tal como foi comprovado num recente ensaio clínico⁵.

DIFICULDADES ASSOCIADAS À SUA IDENTIFICAÇÃO NA CLÍNICA DIÁRIA?

A implementação clínica dos biomarcadores tem sido complicada. A necessidade de identificar rapidamente, em tempo útil, parâmetros moleculares cuja positividade se associa a melhores resultados clínicos quando utilizadas terapêuticas específicas, ainda não se encontra completamente resolvida. O binómio **tecido-tempo** é crítico e o impacto clínico destas determinações depende de tecido tumoral representativo e da rapidez com que os resultados ficam disponíveis num contexto de alguma urgência colocada pelo estado clínico dos doentes. Não é invulgar que um número relevante de doentes não consiga aceder, em primeira linha, a um tratamento individualizado, dirigidos ao seu processo oncológico particular e tenha, em face dos sintomas e/ou progressão rápida da doença, de realizar um tratamento mais «genérico». Atualmente, novas metodologias laboratoriais e a biópsia líquida têm criado expectativas de melhor resposta a estes desafios²².

QUAL O RACIONAL CIENTÍFICO SUBJACENTE À SUA UTILIZAÇÃO?

A identificação de biomarcadores tem subjacente a expectativa da personalização da medicina,

seja relativamente ao risco de ocorrência, metastização, escolha da estratégia terapêutica, tratamento específico ou mesmo o prognóstico. A personalização dos tratamentos tem sido uma das motivações científicas mais exploradas. Transversalmente, na medicina, múltiplos biomarcadores²³ têm sido explorados no que concerne ao seu potencial de preditores de resposta ou sobrevivência quando os doentes são submetidos a tratamentos específicos nas mais diversas patologias. No CP também assistimos a esse esforço e já estão disponíveis vários tratamentos²⁴, que na atualidade podem ser potencialmente utilizados em mais de metade dos doentes com CPNPC avançado, nas diferentes linhas de tratamento.

BIOMARCADORES EM IMUNO-ONCOLOGIA SÃO POSSÍVEIS?

À semelhança dos tratamentos-alvo, assistimos nos últimos anos à procura de marcadores de resposta e sobrevivência em doentes tratados com imunoterapia (imuno-oncologia [IO]) no sentido de definir quais os que beneficiarão com estas terapêuticas. Esta estratégia tem sido a base de múltiplas aprovações pelas agências de regulação (*Food and Drug Administration* [FDA], *European Medicines Agency* [EMA], *INFARMED*) relativamente aos tratamentos com IO. Convém, contudo, salientar que a deteção do PD-L1 por IHQ no tecido tumoral, ao contrário da identificação das mutações ou fusões de genes utilizadas como biomarcadores nas terapêuticas-alvo, não permite assegurar que, com toda a certeza, o doente seja um respondedor, ou um não respondedor à imunoterapia²⁵. Variáveis biológicas associadas ao PD-L1, como sejam a dinâmica associada à sua expressão que pode alterar-se ao longo do tempo de acordo com a evolução do processo neoplásico²⁶, ou mesmo, a não representatividade em relação ao PD-L1 do fragmento tumoral colhido pela biópsia são dificuldades acrescidas para a utilização de um biomarcador único perante a decisão de utilizar ou não estes tratamentos. Porém, não está em causa que outros biomarcadores²¹ com diferentes características, sozinhos ou

em associação com o PD-L1, não sejam no futuro essenciais não só para decidir tratar com IO, mas também definir associações de IO com outros tratamentos e ainda, talvez, prever qual o perfil de tolerância de um doente específico para este tratamento²⁷.

A EXPRESSÃO DO PD-L1 NAS CÉLULAS TUMORAIS É UM BIOMARCADOR?

O cancro é um processo multifatorial resultante da acumulação, ao longo do tempo, de alterações genéticas e epigenéticas que orientam a evolução e a progressão do tumor²⁵. Este processo determina alterações celulares que as diferenciam das células vizinhas do mesmo tecido ou órgão. A imunidade tem como objetivo criar barreiras fundamentalmente dirigidas às agressões microbianas, mas também em relação ao *non-self*²⁸. Os tumores são diferentes dos tecidos a partir dos quais se originaram, pelo que deveriam ser destruídos pela resposta imune. Contudo, muito raramente há história de um tumor que após diagnosticado tenha sido destruído de forma espontânea pela resposta imune. Os motivos, entre outros, devem relacionar-se com o facto de quando diagnosticado, mesmo ainda com dimensões exíguas, não mais de alguns milímetros, já ser uma estrutura complexa e autónoma com um microambiente próprio, altamente imunossupressivo, que impede que os mecanismos normais de rejeição aí possam acontecer²⁹. Muitos dos mecanismos imunossupressivos presentes nesse microambiente são mecanismos que existem na fisiologia normal cujo objetivo é prevenir a autoimunidade²⁹. Um deles pode definir-se como o eixo PD1-PD-L1. Quando o linfócito ativado chega aos tecidos, exprime, entre outros, o recetor PD1 que funciona como um sensor de excesso de agressividade dos linfócitos, bloqueando a sua ação citotóxica se se encontrar com o seu ligando, PD-L1, nos locais por onde se desloca²⁸. Muitos tumores utilizam, de forma autónoma, este mecanismo primariamente fisiológico, para evitar a sua destruição, expressando na superfície das

células tumorais PD-L1 que ao acoplar-se ao PD1 do linfócito induz a sua autodestruição²⁸. Este é um dos múltiplos mecanismos de que o tumor se socorre para sobreviver. Assim, se o PD-L1 for identificado por IHQ no tecido tumoral, é possível que para aquele tumor este mecanismo seja importante para que possa evitar a ação da imunidade. Desta forma, a expressão de PD-L1 no tecido tumoral, poderá selecionar os doentes que beneficiarão se bloquearmos a interação PD1-PD-L1 que o tumor utiliza para se evadir à imunidade e, por consequência, poderá funcionar como um biomarcador.

HÁ NECESSIDADE DE BIOMARCADORES PARA DECIDIR UM TRATAMENTO DE IMUNO-ONCOLOGIA?

Infelizmente, nem todos os doentes respondem quando tratados utilizando IO. Em todos os ensaios realizados em doentes não selecionados, só menos 20% respondem à IO³⁰. Desde sempre se reconheceu que a expressão de PD-L1 no tecido tumoral e a intensidade dessa expressão se associavam à amplitude da resposta e à sobrevivência dos doentes^{30,31}. Porém, sempre existiram doentes PD-L1 negativos que também respondiam ao tratamento^{30,31}. Nesta perspetiva e apesar de ser clara a relação entre a expressão de PD-L1 e a resposta à IO⁵, há necessidade de melhorar identificando outros biomarcadores que, selecionando melhor os doentes, permitam a todos o acesso ao benefício destes tratamentos^{25,26,31}.

A SEQUENCIAÇÃO COMPLETA DO EXOMA DA CÉLULA TUMORAL (WHOLE EXOME SEQUENCING-USING NGS) SERÁ A SOLUÇÃO PARA DECIDIR TRATAR OU NÃO USANDO A IMUNO-ONCOLOGIA?

Da mesma forma que a identificação do PD-L1 tem vindo a ser usado para selecionar os doentes para IO, tendo em conta o seu papel como um elemento dos mecanismos imunossupressivos

presentes no microambiente tumoral²⁸, também a carga mutacional tumoral de mutações não sinónimas (determinando alterações fenotípicas) tem sido investigada. Estas alterações aumentam a probabilidade do tumor poder ser reconhecido como *non-self* pela imunidade, e desta forma a carga mutacional poder indiciar maior probabilidade de resposta à IO⁶. Várias investigações têm sido realizadas e têm progressivamente identificado a utilidade da determinação da carga mutacional tumoral não sinónima no CPNPC e no melanoma como marcadores de resposta^{26,32}. Recentemente, mais uma vez, surgiu evidência do seu potencial valor discriminativo em ensaio onde foi comparada em primeira linha – QT vs. IO – em doentes com CNPC do pulmão em doentes com expressão de PD-L1 $\geq 5\%$ ³². Apesar do ensaio ter sido negativo e não haver benefício da IO em relação à QT no grupo de doentes tratados com IO, a carga mutacional permitiu identificar, um subgrupo de doentes com maior probabilidade de beneficiarem com IO³². O problema agora reside na possibilidade de, de uma forma prática e célere, ser possível obter informação sobre a carga mutacional que até agora tem obrigado à sequenciação de todo o exoma²⁶. Numa investigação ainda recente, um grupo de investigadores brasileiros³³ compararam, o valor discriminativo para definir respondedor à IO, utilizando a sequenciação total do exoma, e uma determinação parcial utilizando uma plataforma comercial de NGS. Verificou-se que, sequenciando um número inferior de genes, utilizando a plataforma comercial de NGS, era possível extrapolar relativamente à totalidade do exoma e obter a mesma informação preditiva^{26,33}. Aguardam-se que novos esclarecimentos científicos permitam esclarecer de forma correta e célere quem mais beneficiará, não só com IO isolada, mas também de todas as suas possíveis associações.

BIBLIOGRAFIA

1. Hespagnol V, Queiroga H, Magalhães A, et al. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1995; 13:253-67.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in

- chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-51.
3. 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(21):2129-39.
4. Shaw AT, Ou SH, et al. Crizotinib in *ROS1*-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-71.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
6. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:2415-26.
7. Simms L, Stat P, Barraclough, Govindan R, et al. What a Clinician Ought to Know—Prognostic and Predictive Factors. *J Thorac Oncol*. 2013;8:808-13.
8. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010.5(6):5:463-6.
9. WHO International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
10. WHO. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 155. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. 1993. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
12. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94.
13. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2018-28.
14. Luk PP, Yu B, Chin Ng C, et al. *BRAF* mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(2):142-8.
15. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Pisters PW, Langenfeld J, Dmitrovsky E. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res*. 1997;3:515-22.
16. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361:947-57.
17. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-8.
18. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):768-77.
19. Camidge DR, Bang Y-J, Kwak E, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with *ALK*-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10):1011-19.
20. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer—Beyond EGFR and *ALK*. *Cancers*. 2015;7:930-49.
21. Govindan R, Ding L, Griffith M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer smokers and never-smokers. *Cell*. 2012;150(6):1121-34.
22. Coco S, Truini A, Vanni I, et al. Next generation sequencing in non-small cell lung cancer: new avenues toward the personalized medicine. *Curr Drug Targets*. 2015;16(1):47-59.
23. Visconti R, Morra F, Guggino G, et al. The between Now and Then of Lung Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1374.
24. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3): 288-300.
25. Herbst RS, Soria JC, Kowand M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515:563-79.
26. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124-28. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.
27. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016. 27: 559-74
28. Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
29. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
30. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39.
31. Garon EB. Cancer Immunotherapy Trials Not Immune from Imprecise Selection of Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:2483-85.
32. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
33. Campesato LF, Barroso-Sousa R, Jimenez L, et al. Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice. *Oncotarget*. 2015;6(33):34221-7.

Problemas na avaliação da resposta à terapêutica do cancro do pulmão

F. Barata

QUAL A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA?

A relevância de uma «linguagem comum e universal» que traduzisse os resultados da terapêutica em oncologia está na génese das primeiras tentativas de avaliação ocorridas na década 60 do século XX. Em 1979, com um grupo de peritos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e depois, em 1981, com Miller, et al., surgem os fundamentos da avaliação da resposta tumoral¹. A uniformização da avaliação da resposta vai contribuir significativamente para os sucessivos avanços em oncologia, permitindo a comparação entre os resultados de diferentes terapêuticas. A imagem é a componente-chave dessa avaliação de resposta. Permite determinar se o tratamento em curso é para continuar, alterar ou abandonar. A imagem está associada ao conceito de mensurabilidade da doença (a doença maligna pode ser avaliada sequencialmente por um sistema métrico com recurso a uma ou duas dimensões no mesmo plano), avaliação da doença (desaparecimento sequencial completo de todas as lesões ou aumento significativo da lesão inicial ou aparecimento de outras), orientação para determinação da duração de uma resposta previamente obtida. Terapêuticas que se associavam a contração ou redução da doença medida por imagem resultam em mais sobrevivência global. Hoje, a imagem tem um papel angular onde novos critérios e novas tecnologias dão um importante contributo na avaliação e decisão em oncologia^{7,12,15}.

QUAIS OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO E REAVALIAÇÃO DE RESPOSTA EM ONCOLOGIA TORÁCICA?

Qualquer alteração do exame objetivo deverá ser registado, mas só será mensurável se superficial, bem definido e com um diâmetro superior a 10 mm (por exemplo: nódulos cutâneos). Neste caso é aconselhado o registo fotográfico com escala métrica associada. Lesões ganglionares superficiais (por exemplo, nódulos supraclaviculares) deverão ser confirmados e visualizados por imagem.

O raio x (RX) do tórax é claramente preterido face à tomografia computadorizada (TC) torácica. Contudo, lesões visualizadas em RX do tórax podem ser mensuráveis se bem definidas, rodeadas de parênquima arejado e com diâmetro superior a 20 mm.

A TC torácica é a melhor técnica de avaliação de resposta em oncologia torácica. Preferencialmente para uma correta mensurabilidade das lesões, a espessura de corte deve ser menor ou igual a 5 mm. Qualquer TC em que a espessura de corte seja superior a 5 mm, a lesão para ser mensurável deverá ter no mínimo 10 mm. A RM torácica raramente é utilizada, e mesmo em situações de contra-indicação para administração de contraste é preferível a TC sem contraste^{5,7}.

A ecografia não serve para avaliação de lesão mensurável pois não é reprodutível, quer em termos técnicos quer de operador. Se qualquer nova

lesão for identificada em ecografia, esta deve ser confirmada preferencialmente por TC da área.

A broncofibroscopia em avaliação torácica só tem indicação para confirmação de resposta completa imagiológica. Quando identifica uma presumível progressão endoscópica, esta necessita de confirmação imagiológica para decisão terapêutica.

Toracocenteses de avaliação apenas se justificam em situações de resposta divergente (resposta objetiva das lesões mensuráveis com aparente progressão do derrame) ou na suspeita de efeito adverso ao tratamento (por exemplo, taxanos e/ou antiangiogénicos). Os marcadores tumorais séricos (por exemplo, CEA, Cyfra 21.1) não são recomendados na avaliação da doença oncológica torácica.

LESÕES MENSURÁVEIS, LESÕES-ALVO E NÃO-ALVO. QUAIS ESCOLHER E AVALIAR?

Após o diagnóstico e face às imagens disponíveis traduzindo doença oncológica, devemos categorizar todas as imagens como mensuráveis ou não mensuráveis. Pelos critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1, lesões mensuráveis são identificadas, se bem definidas (por exemplo, parênquima pulmonar, fígado, suprarrenal), por possuírem um diâmetro maior de, pelo menos, 10 mm em TC com uma espessura de corte menor ou igual a 5 mm ou um diâmetro maior de, pelo menos, 20 mm ou mais em TC não helicoidal com espessura de corte igual ou superior a 10 mm ou diâmetro maior de, pelo menos, 20 mm em imagem de ressonância magnética (RM) ou RX simples do tórax. Também os nódulos linfáticos obtidos em TC com espessura de corte menor ou igual a 5 mm e com um diâmetro curto maior ou igual a 15 mm são considerados mensuráveis^{1,7,11}. Lesões não mensuráveis serão todas as lesões não ganglionares, com um diâmetro longo inferior a 10 mm ou, se ganglionar, com um diâmetro curto superior ou igual a 10 mm e inferior 15 mm (lesões ganglionares com um eixo curto inferior a 10 mm são definidas

como não patológicas). São também lesões não mensuráveis: a doença leptomeníngea, o derrame pleural ou pericárdio, a ascite, a linfangite carcinomatosa e massas abdominais não confirmadas por técnicas de imagem^{9,11,12}.

As lesões ósseas confirmadas por RX simples, cintigrafia ou PET (tomografia por emissão de positrões) são consideradas não mensuráveis. As lesões ósseas líticas, ou mistas (líticas, e blásticas) associadas a um componente de tecidos moles avaliado por TC ou RM, podem ser mensuráveis se o componente de tecidos moles respeitar o conceito de mensurabilidade atrás definido. Lesões blásticas puras são não mensuráveis.

Lesões metastáticas quísticas podem ser mensuráveis se respeitarem a definição prévia acima inscrita de mensurabilidade. Recomenda-se que face à presença, no mesmo doente, de lesões mensuráveis não quísticas, essas sejam as selecionadas como lesões-alvo.

Em lesão com rebordo ou anel hipervascular, este deve ser incluído no diâmetro mensurável. A presença de área de necrose central não altera a avaliação do diâmetro da lesão. Lesões adjacentes devem ser medidas separadamente, a menos que sejam coalescentes.

Lesões situadas em área previamente submetida a radioterapia são consideradas não mensuráveis, com exceção de lesão em progressão inequívoca. Se selecionada como mensurável, deverão existir registos imagiológicos desta progressão inquestionável.

Depois da identificação de todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis, procedemos à seleção entre as lesões mensuráveis, das lesões-alvo – num máximo de cinco lesões no total para um máximo de duas por órgão. Nem sempre as lesões maiores são as melhores lesões-alvo. As lesões-alvo deverão possuir uma boa definição e visibilidade. Todas as lesões previamente identificadas e não selecionadas para lesões-alvo serão consideradas não alvo^{1,7,9}.

A soma dos diâmetros (mais longo nas lesões não ganglionares e mais curto nas lesões ganglionares) de todas as lesões-alvo constitui o valor de referência-base. Posteriores avaliações

das mesmas lesões serão comparadas com esse valor-base.

Não é necessário medir as lesões não-alvo mas a sua presença deve ser referenciada e gravadas as suas características e extensão. Nas reavaliações sobre estas lesões devemos referenciar se estiverem presentes, ausentes ou com progressão inequívoca.

CRITÉRIOS DE RESPOSTA. QUAIS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS?

A avaliação tumoral inicial deve realizar-se tão próximo quanto possível do início do tratamento e nunca mais de quatro semanas depois desse início. O mesmo critério de avaliação – RECIST 1.1 – e a mesma técnica de avaliação imagiológica devem ser usados na caracterização das lesões antes, durante e depois do tratamento. Todos os exames onde sejam avaliadas as lesões-alvo devem ser repetidos nas reavaliações^{1,2,12}.

Baseado na avaliação inicial e nas reavaliações, podemos ter para as lesões-alvo: resposta completa (RC) quando se verifique o desaparecimento de todas as lesões-alvo, qualquer nódulo linfático patológico deve ter uma redução do eixo curto para menos de 10 mm; resposta parcial (RP) quando se verifique uma diminuição de, pelo menos, 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tendo como referência a soma dos diâmetros na avaliação inicial; progressão ou doença progressiva (DP) quando se verifique um aumento de, pelo menos, 20% na soma dos diâmetros das lesões-alvo ou um aumento absoluto de um mínimo de 5 mm na mesma soma ou o aparecimento de uma ou mais novas lesões em relação à soma dos diâmetros na avaliação inicial; estabilidade ou doença estável (DE) quando não se verifique nenhuma das anteriores^{5,12}.

Também baseados na avaliação inicial e nas reavaliações podemos ter para as lesões não alvo: RC quando se verifique o desaparecimento de todas as lesões não alvo. Todos os nódulos linfáticos devem ter tamanho não patológico (eixo curto inferior a 10 mm); Resposta não RC/não RP

quando há persistência de uma ou mais lesões não alvo sem critérios de DP. Progressão ou DP quando se verifica uma progressão inequívoca das lesões não alvo pré-existentes ou o aparecimento de uma ou mais novas lesões^{1,2,12}.

A resposta global, obtida em cada reavaliação, resulta de uma análise das respostas obtidas a nível das lesões-alvo, não alvo e novas lesões e apresentadas na tabela 1.

Face à resposta global, a decisão terapêutica vai ser orientada por normas de orientação clínica ou *guidelines*, onde para além da resposta obtida ponderamos entre outros fatores do estado geral do doente, comorbilidades, opção terapêutica em curso e outras disponíveis para tratamentos subsequentes, toxicidades prévias, decisão do doente.

QUAL A PERIODICIDADE DA REAVALIAÇÃO TUMORAL?

Na prática clínica, em cancro do pulmão (CP) sob terapêutica ativa, a avaliação deverá ser realizada cada 8 a 12 semanas. Intervalos menores ou maiores poderão justificar-se em circunstâncias e regimes especiais. Preferencialmente todas as lesões-alvo e não alvo deverão ser avaliadas sistematicamente. Admite-se que lesões não-alvo (por exemplo, lesões ósseas) sejam muitas vezes reavaliadas só pontualmente (por exemplo, se resposta completa ou progressão suspeita a esse nível)^{12,13,16}.

Em fase de seguimento, a periodicidade da avaliação tumoral é dependente do estágio da doença, tipo histológico, terapêuticas prévias, duração de resposta, entre outros. O tipo de avaliação deverá ser ponderado face à clínica, histologia, locais frequentes de metastização e estágio prévio.

IMUNOTERAPIA. QUAIS OS CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA?

A imunoterapia associa novos quadros imagiológicos incluindo novos padrões de resposta. Reações inflamatórias iniciais e mesmo novas lesões imunológicas podem anteceder a estabilidade e

Tabela 1. Melhor resposta global

Lesões-alvo	Lesões não alvo	Novas lesões	Resposta global
RC	RC	Não	RC
RC	Não RC / Não RP	Não	RP
RC	Não avaliado (NA)	Não	RP
RP	Não RC / Não RP ou NA	Não	RP
DE	Não RC / Não RP ou NA	Não	DE
NA	RC	Não	RC
NA	Não RC / Não RP ou NA	Não	DE
NA	Não DP	Não	NA
NA	DP	Sim ou Não	DP
DP	Qualquer	Sim ou Não	DP
Qualquer	DP	Sim ou Não	DP
Qualquer	Qualquer	Sim	DP

RC: resposta completa; RP: resposta parcial; DE: doença estável; DP: doença progressiva; NA: não avaliável.

mesmo a resposta imagiológica e clínica. Os critérios de resposta imunorrelacionados (irCR) propõem novos parâmetros para estes doentes^{3,4,6}.

Resposta completa imunorrelacionada: desaparecimento de todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis sem novas lesões. Deverá ser confirmada por avaliação consecutiva quatro semanas depois.

Resposta parcial imunorrelacionada: diminuição da carga total tumoral em mais de 50% em relação à avaliação pré-imunoterapia, confirmada por avaliação subsequente quatro semanas depois.

Doença estável imunorrelacionada: estabilização da carga tumoral, sem critérios de resposta completa, parcial ou progressão. Não necessita de confirmação.

Progressão ou doença progressiva imunorrelacionada: aumento superior a 25% na carga tumoral em relação ao início da imunoterapia ou ao melhor valor anteriormente avaliado. É necessária confirmação quatro semanas depois^{3,6,8}.

Na prática clínica avaliações complementares, quando possíveis, de volume, atividade metabólica e densidade tumoral devem ser incorporadas na avaliação da resposta à imunoterapia.

A avaliação inicial e subsequente deve orientar-se pelos critérios da OMS com recurso a avaliações bidimensionais (produto do maior diâmetro pelo maior diâmetro perpendicular de cada lesão). A carga tumoral inicial seria a obtida pela soma dos produtos das várias lesões.

Esta metodologia de difícil implementação nomeadamente no CP tem sido atualizada com recurso à fusão dos critérios RECIST 1.1 (avaliação unidimensional) com os irCR. O resultado foi os critérios de resposta RECIST 1.1 imunorrelacionados (irRECIST). Estudos posteriores comparando RECIST com irRECIST mostram taxas de resposta idênticas, pelo que continuamos a usar RECIST com conhecimento adicional de dois conceitos a reter: inclusão de nova lesão na carga tumoral total e confirmação de resposta quatro semanas depois da avaliação de resposta^{6,10}.

COMO INCORPORAR E VALORAR A TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES/TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA?

Largamente estudada na última década, a fusão tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/TC) permitirá uma deteção mais rápida e significativa do metabolismo celular tumoral. Um grupo de peritos estabeleceu os critérios PERCIST (*Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors*). A ausência de consensos na metodologia, parâmetros a avaliar e definições de resposta tem inviabilizado uma mais ampla utilização e aplicação da PET com FDG (fluorodesoxiglicose) como biomarcador e definidor de doença e resposta.

É expectável que um declínio da fixação de FDG se associe a uma perda funcional de células tumorais viáveis e que um aumento de FDG se associe a mais células tumorais metabolicamente viáveis. Sabemos que a redução da retenção de FDG está associada a melhor resposta patológica, melhor sobrevivência livre de progressão e melhor sobrevivência global. Doença residual com FDG positiva deve realizar biópsia da lesão para excluir atividade metabólica tumoral. O *Standard Uptake Value* (SUV) e SUV máximo são os parâmetros quantitativos mais comuns associados ao estudo PET.

Há situações em que se justifica incorporar o uso da PET-FDG, procurando melhor definição, em particular, na avaliação de suspeita de progressão. Se PET/TC em reavaliação apontar para novos locais de doença não previamente identificados e não associados a clara infeção ou inflamação, estamos face a uma progressão^{7,8,14}.

QUAIS AS PARTICULARIDADES NA AVALIAÇÃO DAS TERAPÊUTICAS-ALVO?

Os critérios RECIST 1.1 são largamente aceites na avaliação dos doentes com CP avançado, EGFR ou ALK positivos sob terapêutica com inibidores tirosina cinase (TKI). Face à progressão (RECIST-DP),

muitos doentes mantêm TKI associado a um imprevisível comportamento clínico e indicativo de que este critério parece escassamente determinante na decisão TKI.

Várias normas de orientação terapêutica ou *guidelines* recomendam manter o TKI ou alterar para quimioterapia (QT) dependente do padrão de progressão (isolado vs. sistémico) e do quadro clínico (sintomático vs. assintomático). Outros autores decidem manter ou alterar a terapêutica TKI baseada no tipo de progressão (> 6 meses vs. < 6 meses em RC ou RP) e no controlo focal das novas lesões (com ou sem indicação de radioterapia (RT) local).

Para praticamente todos os autores é indicativo parar TKI quando doença é rapidamente progressiva, muito sintomática, associada a degradação do estado geral ou com graves complicações. Pelo contrário, em progressão isolada cerebral ou extracerebral em doente pouco sintomático, em conjunto com a manutenção do TKI, realizar RT da área resulta em taxas de controlo superiores a 12 meses.

Em conclusão, sendo os critérios RECIST 1.1 claramente insuficientes na avaliação do doente sob terapêutica-alvo é necessário e urgente a definição de critérios adicionais para orientar a terapêutica^{2,6,12}.

PSEUDOPROGRESSÃO – CONCEITO E IMPLICAÇÕES

Em imunoterapia, um aumento da carga tumoral avaliado por RECIST 1.1 com ou sem a presença de novas lesões na avaliação após estudo basal não deve ser reportado imediatamente como progressão da doença. Na ausência de uma clara progressão sintomática e imagiológica no aumento inicial da carga tumoral seguir-se-á uma estabilidade da doença a curto, médio ou longo prazo.

Esta real pseudoprogredão ocorrerá em cerca de 4-5% dos doentes submetidos a imunoterapia. Os doentes com este tipo de resposta estão geralmente assintomáticos com bons padrões de qualidade de vida, enquanto aqueles com real progressão estão sintomáticos com padrões de

deterioração da qualidade de vida. Esta resposta deve ser sempre confirmada por nova TC quatro semanas depois.

A pseudoprogressão traduzirá uma boa contração do aglomerado de células tumorais associada a uma forte infiltração linfocitária com aparente aumento global da lesão inicial. A terapêutica deverá ser mantida face à pseudoprogressão vs. a sua suspensão face à confirmação da real progressão^{8,15}.

OUTROS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO COM APLICABILIDADE CLÍNICA?

Os critérios RECIST 1.1 simples e práticos de ampla utilização apresentam limitações. Novas técnicas de aquisição de imagem estão em investigação. Técnicas de avaliação volumétrica tridimensional com recurso a dados TC multidetector com alta resolução têm permitido determinar tempos de duplicação de volume mais reproduzíveis e com aplicabilidade clínica do que a avaliação TC unidimensional. Estudos sobre a redução do volume tumoral realizados em estágio IIIB, submetidos a QT e RT concomitante mostraram boa correlação com o tempo de recidiva e sobrevivência global.

Também estudos de RM com recurso a técnicas de avaliação com contraste (gadolínio) dinâmico ajustado têm fornecido informação adicional das alterações biológicas tumorais, que ocorrem a nível da perfusão e vascularização das lesões pulmonares submetidas a QT e/ou RT. Aguardamos normalização das técnicas de aquisição, processamento e análise da imagem, assim como definição da variabilidade e critérios de resposta^{3,5,7}.

Na PET-FDG esperamos por consensos na metodologia, parâmetros a avaliar e definições de resposta que têm inviabilizado uma mais ampla utilização e aplicação da PET com FDG como definidor de doença e resposta.

BIBLIOGRAFIA

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
2. Liu Y, Litière S, de Vries EG, et al. The role of response evaluation criteria in solid tumor in anticancer treatment evaluation: results of a survey in the oncology community. *Eur J Cancer*. 2014; 50(2):260-6.
3. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *RadioGraphics*. 2015;35(2):424-37.
4. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaia NH, Hodi FS. Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy: Immune-related Response Criteria using Unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*. 2013;19(14): 3936-43.
5. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaia NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(2):281-9.
6. Nishino M, Tirumani SH, Ramaia NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: The role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *Eur J Radiol*. 2015;84(7):1259-68.
7. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McCloud TC. State of art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology*. 2014;271(1):1-8.
8. Nishino M, Ramaia NK, Chambers ES, et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Journal Immunotherapy of Cancer*. 2016;4:84.
9. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaia NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:281-9.
10. O'Regan KN, Jagannathan JP, Ramaia N, Hodi FS. Radiologic aspects of immune-related tumor response criteria and patterns of immune-related adverse events in patients undergoing ipilimumab therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(2):W241-6.
11. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer*. 2009;45(2):261-7.
12. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *RadioGraphics*. 2013;33(5):1323-41.
13. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20(6):1456-67.
14. Wahl RL, Janice H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):122S-50S.
15. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23):7412-20.
16. Zhao B, James LP, Moskowitz CS, et al. Evaluating variability in tumor measurements from same-day repeat CT scans of patients with non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2009;252(1):263-72.

Desafios e limites em cirurgia torácica

F. Félix e M. Alvoeiro

COMO EVOLUIU A CIRURGIA TORÁCICA E O QUE HÁ DE NOVO PARA OFERECER?

A cirurgia torácica, inicialmente uma prática associada ao trauma e à patologia infecciosa, evoluiu significativamente no âmbito do tratamento da doença oncológica. Nas últimas duas décadas esta disciplina cirúrgica, em paralelo com a área da oncologia médica, assistiu a um desenvolvimento dinâmico e uma adaptação constante ao novo conhecimento científico, clínico e da técnica cirúrgica.

A cirurgia clássica convencional por toracotomia tornou-se gradualmente menos invasiva com a adoção de técnicas de dissecação poupadora de músculo e incisões de menores dimensões.

A introdução da cirurgia assistida por video-toracoscopia (VATS) na década de 90, a generalização da sua utilização e domínio da técnica cirúrgica, veio permitir uma abordagem minimamente invasiva em cirurgia torácica, com claro benefício para o doente, diminuindo a morbilidade associada ao procedimento cirúrgico. Paulatinamente em todo o mundo, esta tornou-se a via de abordagem preferencial para cirurgia de ressecção pulmonar, também nos doentes com neoplasia do pulmão em estádios iniciais.

Após anos de experiência em centros de referência, está atualmente comprovada a equivalência do ponto de vista oncológico da lobectomia VATS, vs. abordagem clássica, demonstrando

resultados de sobrevida semelhantes nos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) em estádios precoces¹.

Mais recentemente, a cirurgia assistida por robô (RATS) acrescentou à abordagem minimamente invasiva uma mais-valia importante na execução de procedimentos tecnicamente mais diferenciados e exigentes.

QUE DESAFIOS SE ENCONTRAM NO ESTADIAMENTO CIRÚRGICO DO MEDIASTINO?

Historicamente, a mediastinoscopia era considerada o *gold standard* do estadiamento patológico do mediastino. Com a generalização da utilização da ecoendoscopia brônquica e esofágica (EBUS e EUS) e técnicas adjuvantes de punção aspirativa transbrônquica e aspiração por agulha fina (TBNA e FNA) como primeira abordagem, e dada a vantagem de acesso quase pleno às diversas estações ganglionares, outros procedimentos cirúrgicos de estadiamento como a mediastinoscopia ou a toracoscopia foram aqui relegados para um papel secundário². As suas indicações permanecem contudo particularmente importantes no reestadiamento após terapêutica de indução.

Neste âmbito, a linfadenectomia mediastínica videoassistida (VAMLA) é a opção que oferece a atitude mais radical, permitindo uma maior acuidade no diagnóstico da doença ganglionar

e consequentemente uma melhor fundamentação da decisão terapêutica².

O papel da toracoscopia permanecerá residual, limitando-se à exploração das estações inacessíveis por outros métodos.

RESSECÇÃO PULMONAR NO LIMITE DA RESERVA CARDIORRESPIRATÓRIA. QUE OPÇÕES?

Os doentes com limitação cardiorrespiratória apresentam um risco acrescido de morbimortalidade perioperatória e compromisso permanente da reserva funcional, com repercussão grave na qualidade de vida. Em cirurgia de ressecção pulmonar as opções terapêuticas devem ser tomadas após estudo exaustivo da função pulmonar e cardíaca, bem como da reserva cardiorrespiratória no esforço. Esta avaliação permite o cálculo da função esperada após ressecção pulmonar, sendo este o fator determinante da extensão da ressecção³.

Nos doentes em que a amputação funcional prevista contraindique a ressecção *major*, devem ser ponderadas ressecções sublobares sem comprometer os princípios da cirurgia oncológica. Em lesões periféricas de pequenas dimensões, ou puramente subsólidas, com localização anatómica favorável, pode ser oferecida a ressecção regrada do segmento anatómico correspondente. No limite, são aceites como opção, ressecções sublobares não anatómicas (em cunha) desde que observadas margens seguras de ressecção⁴.

Nos casos de lesões coexistentes com padrão de enfisema heterogéneo, que envolvam particularmente os lobos superiores, podem aplicar-se simultaneamente o racional da cirurgia oncológica e de redução de volume. Estes doentes poderão mesmo beneficiar do ponto de vista funcional com a lobectomia destinada a curar a sua neoplasia³.

Nos doentes em que o risco anestésico e cirúrgico são proibitivos, haverá que ponderar outras opções terapêuticas como a radioterapia estereotáxica de corpo (SBRT).

QUAL A ATITUDE CIRÚRGICA PERANTE A DOENÇA MULTIFOCAL?

O diagnóstico da doença multifocal e a distinção desta da doença metastática pulmonar representam um desafio, uma vez que estas duas entidades implicam diferentes estadiamento da doença e estratégias terapêuticas. O diagnóstico definitivo de doença multifocal é apenas estabelecido através da confirmação da não clonalidade das lesões, mediante o estudo molecular das amostras, muitas vezes dependente de biópsia/ressecção cirúrgica⁵.

A cirurgia neste contexto cumpre três propósitos: diagnóstico, estadiamento e terapêutica. A abordagem cirúrgica das lesões identificadas pode implicar múltiplas ressecções, em diferentes lobos do mesmo pulmão ou bilaterais, devendo ter em conta o grau de suspeição de cada lesão e a capacidade funcional do doente face às múltiplas ressecções.

As lesões mais suspeitas (índice) devem ser idealmente sujeitas a lobectomia ou segmentectomia e as restantes ressecadas com margem livre, por segmentectomia ou ressecção em cunha, procurando poupar o parênquima. Todos os procedimentos devem incluir linfadenectomia mediastínica para um correto estadiamento patológico. No caso de lesões contralaterais, estas poderão ser abordadas num primeiro tempo no sentido de estabelecer ou negar uma correlação com o tumor principal⁶.

Esta estratégia agressiva face à doença multifocal pode ser considerada controversa em doentes com lesões em vidro despolido. Uma atitude conservadora é justificada em doentes com baixa reserva funcional ou que requeiram, pela sua localização anatómica, ressecções *major*, e tendo em consideração o comportamento indolente esperado para estes «tumores».

QUANDO CONSIDERAR RESSECÇÃO E RECONSTRUÇÃO DA PAREDE TORÁCICA?

A cirurgia tem um papel capital no tratamento do cancro do pulmão (CP) quando este invade

a parede torácica. O objetivo da ressecção alargada é a cura da doença através da ressecção completa com margem livre (R0), sendo este o mais importante fator prognóstico. São elegíveis os doentes com esta forma de doença localmente avançada, sem doença à distância. A terapêutica de indução deve ser ponderada se se admitir o seu benefício para a ressecabilidade da doença. Contudo, nos casos em que se considere exequível a ressecção radical, a cirurgia deverá ser a primeira opção terapêutica⁷. É tecnicamente exequível a ressecção de largas extensões da caixa torácica, incluindo os componentes musculares, esqueléticos e diafragma.

A reconstrução da parede deve ser planeada antecipadamente e depende da localização e extensão da ressecção, e das alterações da mecânica ventilatória decorrentes da mesma. Os princípios de estabilidade e integridade da parede devem ser cumpridos, respeitando a dinâmica da caixa torácica de forma a assegurar a ventilação eficaz. Defeitos posteriores ou de pequenas dimensões são habitualmente bem tolerados do ponto de vista funcional, contrariamente aos anteriores e laterais que cursam com maior risco de movimento paradoxal⁷. A reconstrução deve ainda contemplar, sempre que possível, a vertente estética, uma vez que esta tem impacto para o doente. Para tanto estão disponíveis múltiplos materiais de substituição esquelética, próteses de parede e diafragmáticas, e foram desenvolvidas desde há décadas técnicas de transposição de retalhos musculares e miocutâneos.

QUE CIRURGIA PARA OS TUMORES DE PANCOAST?

Os tumores de Pancoast representam uma doença localmente avançada, com características anatómicas e localização particulares, cuja complexidade impõe uma abordagem diferenciada e multidisciplinar.

A terapêutica recomendada para esta entidade consiste numa abordagem multimodal com quimio-radioterapia (QRT) de indução seguida de cirurgia de ressecção radical, assente no racional

do controlo precoce da doença local e sistémica, com aumento da taxa de R0, sendo este um importante fator prognóstico com impacto na sobrevida. São candidatos cirúrgicos os doentes com tumores potencialmente ressecáveis sem doença mediastínica (cN0)⁸.

A cirurgia para o tumor de Pancoast inclui a ressecção pulmonar em bloco com o primeiro arco costal, e uma extensão variável de parede, vértebras, vasos subclávios, plexo braquial e cadeia simpática torácica, consoante a extensão da invasão local. A via de abordagem é planeada de acordo com a localização anatómica do tumor e as estruturas invadidas: abordagem posterior para tumores com invasão do plexo braquial, arcos posteriores ou coluna; abordagem via anterior ou combinada para lesões com invasão dos vasos subclávios.

A extensão axial da doença pode ser um limite à ressecção, devendo a abordagem ser ponderada em conjunto com a neurocirurgia. A ressecção vascular não constitui uma contraindicação, devendo ser planeada abordagem com a cirurgia vascular, e a interposição de próteses vasculares, sempre que necessário.

Do lado da ressecção pulmonar é recomendável que esta se realize por lobectomia e seja acompanhada de linfadenectomia mediastínica⁸.

As sequelas desta cirurgia como as paresias decorrentes das lesões do plexo e a síndrome de Horner não são infrequentes, mas não devem demover-nos de tratar radicalmente estes tumores que apresentam uma taxa de sobrevida recompensadora quando enquadrados na terapêutica multimodal.

QUANDO PENSAR EM RESSECÇÃO TRAQUEOBRONCOPLÁSTICA?

Os procedimentos de ressecção traqueobroncoplástica foram já descritos por Sir Price Thomas (1947) e Allison (1954) como alternativos à pneumectomia⁹.

O conceito foi recuperado mais recentemente e aplicado no tratamento do CP em doentes com reserva funcional limitada, e tumores centralmente

localizados, considerados inaptos para pneumectomia.

Os estudos comparativos de lobectomia *sleeve* vs. pneumectomia mostram um claro benefício da primeira abordagem, com menor morbilidade e mortalidade perioperatória, melhoria objetiva da qualidade de vida, e resultados semelhantes para a sobrevida aos cinco anos, mesmo em doentes submetidos a terapêutica de indução⁹.

Demonstrada a sua segurança do ponto de vista oncológico, estas técnicas têm crescentemente vindo a ser aplicadas em doentes sem limitação funcional com igual objetivo de poupar a reserva ventilatória⁹.

O *sleeve* brônquico é a opção de eleição para os tumores da origem dos brônquios lobares, quando a extensão da invasão não obriga a pneumectomia.

Estas técnicas tornaram ainda possível a ressecção de tumores anteriormente inoperáveis como aqueles que invadem a carina, que passaram a ser elegíveis para cirurgia curativa com recurso a diversos procedimentos broncoplásticos (*sleeve* carinal, pneumectomia *sleeve*), em casos muito selecionados.

RESSECÇÃO DOS GRANDES VASOS E CORAÇÃO. COMO E EM QUE CASOS?

O tratamento da doença localmente avançada pode, em casos muito particulares, requerer a ressecção parcial dos grandes vasos e do coração. Devem ser propostos para este tipo de ressecção os doentes em que se considere que a esta é potencialmente curativa da doença. Apenas nestes casos está justificada uma cirurgia invasiva de risco acrescido¹⁰. Será tido em consideração um exaustivo estadiamento da doença e a garantia da ressecabilidade completa.

A cirurgia de ressecção incluindo os grandes vasos e coração requer uma seleção cuidadosa do doente, carecendo de um estudo anatómico pré-operatório exaustivo para uma correta avaliação da exequibilidade técnica, sendo que a decisão terapêutica deverá ser discutida em contexto multidisciplinar.

As estruturas mais frequentemente envolvidas e potencialmente ressecáveis são as aurículas, a artéria pulmonar, a aorta e ramos supra-aórticos, a veia cava superior (VCS) e tronco venoso braquiocéfálico (TVBC). Para ressecções tangenciais de aurícula, VCS, TVBC e artéria pulmonar distal, a ressecção pode ser efetuada com clampagem e sutura direta das estruturas, ou com interposição de *patch*. Nos casos de invasão extensa do coração, aorta ou artéria pulmonar principal, o recurso a técnicas de suporte intraoperatório como a circulação extracorporeal (CEC) é necessário¹⁰.

O papel da cirurgia de ressecção radical das estruturas acima mencionadas é controverso. A correta seleção do doente e o planeamento cuidadoso destas intervenções são os pilares do sucesso desta cirurgia *major*, devendo esta ser realizada apenas em centros altamente diferenciados, com recursos e suporte perioperatório adequado.

QUAL O PAPEL DA CIRURGIA NA PALIAÇÃO EM ONCOLOGIA TORÁCICA?

A neoplasia do pulmão representa cerca de 12% de todas as neoplasias diagnosticadas no mundo. De todos os doentes diagnosticados, 60% não são elegíveis para terapêutica com intuito curativo, pelo que a palição representa uma grande fatia da estratégia terapêutica¹¹.

A cirurgia pode assumir um papel importante na palição em oncologia pulmonar, contribuindo para a diminuição do impacto da doença na qualidade de vida do doente¹¹. A abordagem cirúrgica tem especial importância em situações particulares:

- Palição do doente com derrame pleural maligno recidivante. Os procedimentos de pleurodesse com agentes químicos para obliteração do espaço pleural, por VATS ou através de dreno, são frequentemente necessários em doentes com derrame recidivante, permitindo o alívio da dispneia e melhoria da capacidade funcional. Em doentes cuja aposição pleural não é possível, por fenómenos de encarceramento pulmonar, ou em recidiva pós-pleurodesse, a

colocação de cateteres pleurais de longa duração é uma opção em doentes sintomáticos;

- Doentes com derrame pericárdico maligno. Nestes casos, a drenagem pericárdica deve ser realizada por pericardiocentese para alívio sintomático e ponderada uma estratégia a longo prazo, da qual faz parte a realização de janela pleuropericárdica para drenagem livre do derrame e diminuição do risco de tamponamento;
- Complicações hemorrágicas e infecciosas de massas tumorais. No limite, a ressecção pulmonar pode ser oferecida na palição de neoplasias volumosas no tratamento ou prevenção de complicações, por vezes até com caráter *life saving*. O procedimento não deve ser mais extenso do que a lobectomia, e deve sempre ser suportado por uma decisão multidisciplinar. O benefício deve ser criteriosamente ponderado.

QUAL A IMPORTÂNCIA DA MULTIDISCIPLINARIDADE?

O tratamento do CP envolve uma diversidade de valências que têm um papel nuclear, como a cirurgia, a oncologia e a radioterapia (RT), outras «adjuvantes» quer no diagnóstico como na terapêutica, no caso da pneumologia de intervenção, da imagiologia, da medicina nuclear e da anatomia patológica.

Uma unidade de oncologia torácica deve promover a constituição de equipas especialmente dedicadas no desempenho assistencial e investigação no âmbito desta patologia, que acompanharão o doente no processo de diagnóstico, terapêutica e seguimento, na forma de reuniões multidisciplinares.

O serviço de cirurgia integrado nesta unidade terá de dispor do suporte adequado de camas de

cuidados intensivos, e também de reabilitação respiratória. Idealmente, o serviço de cirurgia torácica deve estar inserido num centro em que seja facilitada a relação estreita com outras especialidades cirúrgicas como a cirurgia vascular, a neurocirurgia, a cirurgia plástica, a otorrinolaringologia (ORL) e a cirurgia geral.

Estes requisitos são essenciais para que o doente com CP possa, em tempo útil, ser diagnosticado e tratado da sua doença, obedecendo aos *standards* de referência e num ambiente que garanta toda a segurança mesmo nos procedimentos mais complexos e de risco mais elevado.

BIBLIOGRAFIA

1. Higuchi M, Yaginuma H, Yonechi A, et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:88.
2. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J*. 2015;46:40-60.
3. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41.
4. Sihoe A. Limited resection for lung cancer: current role. *Bulletin of Thoracic Surgery*. 2012;3:150-9.
5. Warth A, Macher-Goeppinger S, Muley T, et al. Clonality of multifocal nonsmall cell lung cancer: implications for staging and therapy. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1437-42.
6. Voltolini L, Rapicetta C, Luzzi L, et al. Surgical treatment of synchronous multiple lung cancer located in a different lobe or lung: high survival in node-negative subgroup. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1198-1204.
7. Filosso PL, Sandri A, Guerrero F, et al. Primary lung tumors invading the chest wall. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 11):S855-S862.
8. Marulli G, Battistella L, Mammana M, et al. Superior sulcus tumors (Pancoast tumors). *Ann Transl Med*. 2016;4(12):239.
9. Predina JD, Kunkala M, Aliperti LA, et al. Sleeve lobectomy: current indications and future directions. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16(5):310-8.
10. Klepetko W, Wisser W, Birsan T, et al. T4 lung tumors with infiltration of the thoracic aorta: is an operation reasonable? *Ann Thorac Surg*. 1999;67(2):340-4.
11. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative Care in Lung Cancer. *Surg Clin North Am*. 2011;91(2):403-ix.

Abordagem da doença oligometastática no carcinoma pulmonar de não pequenas células

P. Alves e A.C. Amado

COMO DEFINIR OLIGOMETASTIZAÇÃO?

O conceito de oligometastização existe desde 1995¹, sendo definido como a existência de um número limitado de metástases em número e em órgão(s), com uma progressão mais lenta da doença e um melhor prognóstico. Isto pressupõe a possibilidade de se efetuar um tratamento potencialmente curativo em cada metástase conhecida.

A dificuldade reside em definir «número limitado de metástases». Ainda não existe consenso quanto a este conceito, havendo autores que o definem como a existência de apenas uma metástase, a existência de três ou menos, de cinco ou menos, em um ou em mais órgãos.

Tem-se proposto como definição para doença oligometastática no carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC): doença limitada no tórax com lesões secundárias passíveis de tratamento radical potencialmente curativo, ou seja, uma a três metástases em não mais do que dois órgãos, N0, N1 ou N2 em estação única².

QUAL A INCIDÊNCIA DAS OLIGOMETÁSTASES NO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS?

A incidência da doença oligometastática não é conhecida atualmente, uma vez que os dados

existentes são anteriores à utilização dos exames complementares de diagnóstico usados nos dias de hoje, como a tomografia por emissão de positrões (PET) ou a ressonância magnética (RM), que são mais eficazes.

Alguns autores evidenciaram que em aproximadamente 50% dos doentes existe inicialmente doença limitada ao local primário e a três metástases ou menos em três ou menos órgãos^{3,4}, e cerca de 7% têm metástase única (síncrona ou metácrona)⁵.

Em alguns estudos verificou-se que 50 a 55% dos doentes com CPNPC ressecado desenvolviam doença metastática limitada (uma a três metástases) sem recorrência locorregional da doença^{6,7}.

QUAIS AS FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA?

A doença oligometastática pode ter várias formas de apresentação:

- Número limitado de metástases na altura do diagnóstico¹ (metástases síncronas);
- Recorrência limitada após um tratamento potencialmente curativo de doença locorregional que permanece controlada¹ (metástase síncrona, se ocorre em menos de seis meses após tratamento radical, ou metácrona, se aparece após seis meses) – oligorrecorrência;
- Número limitado de metástases que recorre ou progride, continuando o tratamento sistêmico

a controlar a maioria das lesões, incluindo o tumor primário⁸ – oligoprogressão.

QUAL O RACIONAL PARA O TRATAMENTO LOCAL DAS OLIGOMETÁSTASES?

Estudos retrospectivos em doentes com CPNPC oligometastáticos mostraram sobrevivência global (SG) mais favorável do que doentes com um maior número de metástases, mesmo sem qualquer terapêutica local associada.

Na 8ª edição do manual de estadiamento do cancro da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), surge agora um estágio IV intermédio (IVb), que embora diga respeito apenas a uma metástase, e não a doença oligometastática, reflete já um pouco este panorama, de que o comportamento da doença é diferente consoante a metastização seja mais ou menos limitada. Este pressuposto leva-nos assim a inferir que, no contexto de oligometástase, uma abordagem mais agressiva de todos os locais de doença localizada, juntamente com o tratamento sistémico já preconizado, poderá melhorar o prognóstico destes doentes, aproximando-se aos resultados do estágio III e não do estágio IV⁹.

Desta forma, poderemos oferecer uma estratégia com um caráter potencialmente curativo, com uma razoável taxa de sucesso, a um subgrupo de doentes anteriormente considerados apenas para palição – havendo já vários estudos que tiveram resultados surpreendentes, com SG superiores ao exetável^{10,11} para este tipo de abordagem. Resta ainda confirmar se estes resultados se devem à terapêutica agressiva propriamente dita, ou se apenas ao facto de se ter selecionado exclusivamente os doentes com melhor prognóstico, com uma evolução natural da doença mais indolente.

TRATAMENTO ABLATIVO – QUAL O STANDARD?

As opções terapêuticas para abordar de forma radical as oligometástases são a cirurgia (CIR) e a

radioterapia (RT) com doses ablativas, nomeadamente radiocirurgia (RCIR) nas metástases cerebrais e radioterapia ablativa estereotáxica/radioterapia estereotáxica de corpo (SABR/SBRT) na doença extracraniana. Não existem ainda estudos que comparem ambas as opções, neste tipo de abordagem, sendo que ambas podem ser combinadas com tratamento sistémico; no entanto, a cirurgia tem sido preterida em detrimento da RT, por esta ser uma modalidade menos invasiva, bem tolerada e com menos riscos de mortalidade e morbilidade.

Outras modalidades ablativas, que não as previamente referidas, não têm papel estabelecido, mas poderão eventualmente ser úteis, em casos selecionados.

Os locais mais frequentes de falência após a primeira linha de quimioterapia (QT), em doentes não mutados, são a recidiva local, seguida da metastização pulmonar, suprarrenal, óssea e cerebral⁴. No entanto, nos doentes mutados, recentemente Doebele, et al.¹² analisaram o padrão de disseminação da doença, referindo que o predomínio é a metastização pulmonar, seguida da hepática nos doentes com mutação para o gene do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e com translocação da cinase do linfoma anaplásico (ALK) e também metastização pleural e pericárdica em doentes ALK+. À exceção da metastização pleural e pericárdica, difícil de controlar, na maior parte das vezes, as outras localizações são passíveis de ser abordadas tanto com CIR, como com RT, dependendo da experiência do cirurgião, disponibilidade da técnica, estado geral e comorbilidades do doente, bem como da vontade do mesmo.

Atualmente existem três ensaios internacionais a decorrer, não aleatórios, com braço único, sem comparação com um grupo controlo, sobre o uso da SBRT como tratamento agressivo no controlo local durante o tratamento com inibidores da tirosina cinase (TKi), tendo por base o conceito de que haverão metástases que se tornam resistentes à terapêutica-alvo e que, eventualmente, com RCIR e SABR/SBRT seria possível controlar esses clones e manter a

terapêutica, protelando a mudança de terapêutica sistêmica (NCT01941654, NCT01573702, NCT02450591)¹¹.

QUE DOENTES PODEM BENEFICIAR DO TRATAMENTO ABLATIVO DA DOENÇA LOCAL?

É de extrema importância, embora um enorme desafio, uma boa seleção de doentes, dado que apesar de muitos serem aqueles que desenvolvem um estado de oligometastatização, apenas uma pequena percentagem (10-25%) experiencia longos períodos sem doença após o tratamento ablativo local em todas as localizações conhecidas da mesma^{13,14}.

São necessários mais estudos prospectivos aleatórios para nos esclarecerem quanto à melhor forma de selecionar os doentes que mais poderão beneficiar deste tipo de abordagem, no entanto, a evidência disponível, embora ainda pouco consistente pela grande heterogeneidade de doentes bem como das diversas estratégias adotadas, aponta para que haja maior benefício num subgrupo de doentes com os seguintes critérios: bom *performance status*, uma a três metástases e uma sobrevivência livre de doença (SLD) longa. Uma meta-análise com 757 doentes¹³ refere melhor SG em oligometástases metácronas vs. síncronas, *status* ganglionar limitado, bem como em adenocarcinomas. Há também relatos de melhores resultados em doentes EGFR-mutados, com poucas comorbilidades e com metástases limitadas a um só órgão.

De referir também como fator a considerar se existem ou não outras linhas terapêuticas ainda disponíveis, número e localização das metástases, bem como se o tumor primário está ou não controlado, pois também parecem ter impacto nos *outcomes*¹³.

Há alguns trabalhos no sentido de tentar validar a determinação dos níveis de ácido ribonucleico (micro-RNA), como biomarcador de uma mais favorável resposta, havendo evidência recente que sugere que o perfil de expressão do micro-RNA

poderá distinguir de forma precisa quais os doentes com comportamento verdadeiramente oligometastático, e quais aqueles que, por já terem doença microscópica, futuramente terão doença polimetastizada¹⁵. Pensa-se que este tipo de assinatura genética possa, num futuro próximo, ser usado para melhorar a seleção de doentes que realmente irão beneficiar de uma terapêutica mais agressiva.

TRATAMENTO SISTÊMICO – QUE PAPEL?

O benefício da terapêutica sistêmica, nomeadamente da QT, na doença oligometastática ainda não está esclarecido em todas as situações mas, sabendo-se da vantagem desta terapêutica na doença localmente avançada e metastática, poderemos extrapolar que esta também será útil na doença oligometastática, embora não haja estudos que o comprovem.

QUE DOENTES PODEM BENEFICIAR DO TRATAMENTO SISTÊMICO DA DOENÇA?

O benefício da QT, antes ou após o tratamento local ablativo das oligometástases ainda não está estabelecido mas pelo exposto na questão anterior, esta deve ser utilizada em associação com o tratamento ablativo².

Nos doentes em que existe indicação para terapêutica-alvo (mutações do EGFR, translocação ALK ou recetor de tirosina cinase ROS1), esta deve ser instituída, havendo muitas vezes no decurso da terapêutica oligometastatização (progressão ou recorrência). Admite-se que essa metastatização seja devida a clones celulares que se tornaram resistentes ao tratamento de base. Tratando radicalmente essas metástases e mantendo a terapêutica-alvo, conseguir-se-á prolongar este tratamento com eficácia e geralmente pouca toxicidade, deixando outras hipóteses de tratamento para mais tarde. Deve-se pois manter a terapêutica-alvo e tratar de forma ablativa as oligometástases¹⁶.

A terapêutica com imunoterapia ainda é recente no cancro do pulmão mas é expetável que o procedimento na doença oligometastática venha a ser semelhante ao existente nas terapêuticas-alvo.

QUAL O TIMING IDEAL DO TRATAMENTO – SISTÊMICO E LOCAL?

Dado que a ideia de um tratamento agressivo com intenção curativa no contexto oligometastático só há pouco tempo se tornou um objetivo a atingir, não há ainda evidência que suporte de forma consistente o tipo de abordagem preferencial, sendo por isso tanto o tratamento local como o sistêmico, de forma isolada ou combinada, opções válidas e que ainda se encontram em estudo^{10,11}.

Se, por um lado, a utilização da terapêutica sistêmica em primeiro lugar pode ser um modo de ajudar a selecionar melhor os eventuais candidatos à terapêutica ablativa posterior, evitando tratar doentes que tenham respondido, bem como aqueles que progridem para múltiplas localizações; por outro lado, o tratamento sistêmico pode diminuir a carga tumoral e o grau de invasão, e eventualmente facilitar a terapêutica local, porém, as suas potenciais complicações poderão comprometer a mesma².

Hasselle, et al.¹⁷ reportaram pior prognóstico quando se inicia pela terapêutica sistêmica, contudo quando se começa pelo tratamento ablativo, a resposta à terapêutica sistêmica pode não ser facilmente objetivável.

Atendendo à baixa penetração da terapêutica sistêmica na barreira hematoencefálica, a metastização cerebral é uma situação um pouco distinta, sendo nesta circunstância a terapêutica local prioritária, exceção feita em alguns doentes assintomáticos, que se encontrem sob terapêuticas inovadoras, dado que estas parecem penetrar a barreira e têm mostrado algum resultado mesmo sem terapêutica local; no entanto, mais estudos serão necessários para sustentar esta abordagem e para, eventualmente, no futuro, se poder considerar o *gold standard*.

NOS DOENTES SOB IMUNOTERAPIA, HAVERÁ VANTAGEM EM OPTAR PELA RADIOTERAPIA EM DETRIMENTO DA CIRURGIA OU DE OUTRAS TÉCNICAS?

Face ao conhecimento atual de que a RT *per se* pode modificar a resposta imunológica do cancro, contribuindo para múltiplos estímulos imunológicos, tem-se apostado cada vez mais em ensaios, favorecendo a associação destas duas terapêuticas, na tentativa de maximizar os efeitos dos mesmos, que se julga serem sinérgicos, podendo resultar em respostas imunes mais robustas e eficazes¹⁸.

Sabe-se que, para além do efeito local, na área irradiada, a RT tem, por vezes, também um efeito à distância, o tão falado efeito abscopal, e que ultimamente tem sido alvo de grande investigação, na tentativa de melhor se compreender o seu mecanismo; sabe-se que é um efeito induzido pela radiação, mediado pelo sistema imunitário, e que, neste contexto, poderá ser potenciado pela terapêutica combinada de imunoterapia (IT) e RT.

Estão atualmente a decorrer ensaios no sentido de se perceber, qual o melhor fracionamento, no entanto, sabe-se que deverão ser utilizadas altas doses por fração¹⁰, como as habitualmente usadas na RCIR das metástases cerebrais e SABR/SBRT na doença extracraniana, desconhecendo-se ainda o número ideal de frações a utilizar. Ainda por determinar está também a sequência entre as duas modalidades, IT prévia, concomitante ou sequencial a RT, no entanto, acredita-se que no futuro, esta venha a ser determinada pelo tipo de agente de IT utilizado¹⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13(1):8-10.
2. Conte P, Zago G, Atilli I, Bonanno L. Definition of oligometastatic NSCLC in the context of innovative treatments. Thoracic Oncology Padova (TOP) conference, 2017.
3. Mehta N, Mauer AM, Hellman S, et al. Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: implication for locoregional treatment. Int J Oncol. 2004;25(6):1677-83.

4. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, Birtwhistle MJ, Stares M, Camidge DR. Is there a role consolidative stereotactic body radiation therapy following first- line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Onc.* 2009;48(4):578-83.
5. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;69(3): 251-8.
6. Yano T, Okamoto T, Haro A, et al. Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non- small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;82(3):431-5.
7. Torok J, Kelsey CR, Salama JK. Patterns of distant metastases after surgical management of non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2016;18:1-10.
8. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and Oligo-recurrence. The New Era of Cancer Therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(2): 107-11.
9. Cheruvu P, Metcalfe SK, Metcalfe J, et al. Comparison of outcomes in patients with stage III versus limited stage IV non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2011;6:80.
10. Palma DA, Salama JK, Chen S, et al. The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):545-57.
11. Basler L, Kroeze SG, Guckenberger M. SBRT for oligoprogressive oncogene addicted NSCLC. *Lung Cancer.* 2017;106:50-7.
12. Doebele RC, Lu X, Sumey C, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012;118(18):4502-11.
13. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014;15(5):346-55.
14. Salama JK, Schild SE. Radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34:183-93.
15. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, et al. MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis. *PLoS One* 2011 : 6e28650.
16. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1807-14.
17. Hasselle MD, Haraf DJ, Rusthoven KE, et al. Hypofractionated image-guided radiation therapy for patients with limited volume metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:376-81.
18. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(8):516-24.

As novas fronteiras das terapêuticas-alvo no cancro do pulmão não pequenas células

M.T. Almodôvar

NA PRÁTICA CLÍNICA, QUAIS OS BIOMARCADORES DETERMINANTES DA OPÇÃO TERAPÊUTICA E EM QUE DOENTES DEVEM SER TESTADOS?

A escolha do tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) em estágio avançado tem apresentado modificações relevantes nos últimos anos, acompanhando a descoberta dos mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento e à evolução destes tumores. As alterações *driver* oncogénicas que têm terapêuticas específicas com benefícios para os doentes são as que devem ser pesquisadas na prática clínica¹.

Em aproximadamente metade dos casos de adenocarcinoma (ADC) foi identificada uma alteração *driver* (mutação, rearranjo, amplificação)². Neste caso, as alterações com terapêuticas com eficácia clínica reconhecida são para as mutações do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), a translocação entre os genes de linfoma cinase anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase*, em inglês) (ALK) e *echinoderm microtubule like-4* (EML-4) (EML4-ALK), o rearranjo do recetor de tirosina cinase (ROS1), as mutações do homólogo B do oncogene do sarcoma murino v-Raf (BRAF) e as mutações do recetor da tirosinacinase para o fator de crescimento do hepatócito (MET)².

As mutações do EGFR no CPNPC foram descritas em 2004. As mutações ativadoras mais comuns são a deleção do exão 19 e a mutação no exão 21 L858R. Existe evidência de que a deleção

do exão 19 se associa a um melhor resultado com o tratamento com inibidores da tirosinacinase (TKI), quando comparada com a mutação do exão 21. Já as mutações no exão 20 conferem resistência aos TKI. As mutações do EGFR estão presentes em 10-15% dos carcinomas do pulmão (CP), principalmente em ADC. O perfil clínico mais comum é ser do género feminino, não fumador e asiático, embora também se encontrem em outros doentes³.

A presença do oncogene de fusão ALK-EML4 foi identificada em 2007. É relativamente raro, encontrando-se em 4-7% dos ADC. A mutação é mutuamente exclusiva do EGFR. Em não fumadores com EGFR negativo, a frequência eleva-se para cerca de 33%. A histologia típica é o ADC. Os doentes são relativamente mais jovens (cerca de 10 a 15 anos), não fumadores ou fumadores ligeiros⁴.

O ROS1 é um recetor tirosinacinase da família de recetores da insulina, cujo rearranjo atua como um oncogene *driver* em 1-2% do CPNPC. A histologia é ADC e ocorre sobretudo em jovens, não fumadores².

As mutações BRAF, metade das quais são mutações BRAF V600E, ocorrem em 2-3% dos ADC e mais frequentemente em fumadores e ex-fumadores⁵. São exclusivas das mutações EGFR e rearranjos do ALK⁶.

As mutações do MET (do exão 14) produzem um recetor funcional MET que leva à sua ativação sustentada. Encontram-se em 3% dos CPNPC e 20-30% dos carcinosarcomas do pulmão⁶.

Segundo a evidência e as orientações atuais, todos os doentes com CPNPC avançados não

escamosos devem ser testados para mutações sensibilizadoras do EGFR e rearranjos do ALK e ROS1, e alguns casos selecionados de escamosos também; todos os CPNPC avançados devem ser testados para a expressão de ligando de morte programado 1 (PD-L1). Estes quatro testes são críticos para a otimização da terapêutica, podendo antecipar-se a necessidade de um painel mais extenso que inclua outras mutações que tenham terapêutica conhecida^{1,7}.

OS INIBIDORES DA TIROSINACINASE DO RECETOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO TÊM EFICÁCIA SEMELHANTE?

Erlotinib e gefitinib são TKI do EGFR reversíveis de primeira geração, enquanto o afatinib é um TKI de segunda geração^{3,8}.

Estes três TKI foram investigados em nove ensaios clínicos de fase III, em doentes com CPNPC metastizado com a mutação do EGFR, em estudos comparativos com quimioterapia (QT) baseada em platino que incluíram 1774 doentes. Verificou-se uma vantagem da sobrevivência livre de progressão (PFS) estatisticamente significativa, taxa de resposta (ORR) superior e melhor qualidade de vida (QdVRS) dos doentes com *performance status* (PS) ECOG 0-2 tratados com TKI comparados com QT. Os doentes com PS ECOG 3-4 também têm benefício com TKI do EGFR. Possivelmente devido à taxa de *crossover*, não foram detetadas diferenças na sobrevida global (SG) nos estudos com inibidores de primeira geração^{3,8}.

Os resultados dos estudos com afatinib (LUX-Lung 3 e 6) demonstraram aumento da SG em relação à QT (HR: 0,81; $p = 0,0374$), sobretudo nos tumores com a deleção 19 (HR: 0,59; $p = 0,0001$). O estudo de fase II, LUX-LUNG 7, mostrou em CPNPC EGFR mutado (del19 ou L858R) em primeira linha, uma vantagem ligeira do afatinib sobre gefitinib na ORR e maior PFS (11 vs. 10,9 meses, HR: 0,74 (0,57-0,95); $p = 0,0178$)⁹. No entanto a SG foi semelhante nos dois tratamentos^{9,10}.

O osimertinib (TKI de terceira geração) desenvolvido para tratar a mutação de resistência T790M poderá vir a ser uma alternativa em primeira linha nos doentes que apresentem mutação T790M inicial³.

As orientações terapêuticas atuais determinam que um doente com mutações EGFR sensibilizadoras deve ser tratado com TKI de primeira ou segunda geração em primeira linha^{1,6}.

OS INIBIDORES DA TIROSINACINASE DO RECETOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO TÊM TOXICIDADE SEMELHANTE?

A segurança dos três TKI usados em primeira linha de tratamento foi avaliada numa revisão sistemática e meta-análise dos estudos existentes, com comparações diretas de TKI de EGFR em CPNPC⁹, com inclusão de oito ensaios randomizados e 82 estudos de coorte num total de 17 621 doentes.

O gefitinib apresenta menor frequência de redução da dose, de descontinuação do tratamento, efeitos adversos (EA) de qualquer grau, e de grau 3/4, e mortes por EA, comparativamente com erlotinib, embora apenas a redução da dose e os EA de grau 3/4 tenham atingido significado estatístico.

Em termos de EA específicos, o gefitinib foi associado a mais disfunção hepática grau 3/4, mas menor quantidade de lesões cutâneas grau 3/4, diarreia, emese e paroníquia grau 3/4 comparativamente com o erlotinib. O gefitinib associa-se a menor incidência de fadiga, prurido, descamação, alteração ocular, estomatite e obstipação. Não houve diferença na incidência de doença pulmonar intersticial, neutropenia e úlcera oral.

Com afatinib, a incidência de EA grau 3/4 foi comparável à do erlotinib, mas superior à do gefitinib. Comparado com o gefitinib, o afatinib causou mais diarreia e erupção cutânea, mas menos disfunção hepática. Comparado com erlotinib, afatinib causou mais diarreia, estomatite e menos toxicidade cutânea⁹.

COMO TRATAR OS DOENTES COM TRANSLOCAÇÃO DA CINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO?

O crizotinib é uma pequena molécula do grupo dos TKI com múltiplos alvos, bloqueando os recetores dos genes de fusão EML4-ALK e inibindo o MET e o ROS1. Foi estudado em dois estudos de fase I e II e em dois estudos de fase III. O estudo de fase III, PROFILE 1007, comparou crizotinib com QT (pemetrexed ou docetaxel) em segunda linha, com superioridade na ORR e PFS (7,7 meses vs. 3 meses (HR: 0,49; IC 95%: 0,37-0,64, $P < 0,001$) e melhoria sintomática e da QdVRS^{1,6}.

O estudo de fase III, PROFILE 1014, comparou crizotinib com QT pemetrexed/platínio em primeira linha, mostrando superioridade na PFS (10,9 vs. 7 meses; HR: 0,45; $p < 0,001$), na ORR (74% vs. 45%, $p < 0,001$), assim como na duração de resposta (49 vs. 22,9 semanas), na deterioração sintomática e na QdVRS. A SG não foi diferente, provavelmente devido ao crossover^{1,6}.

Os EA mais comuns do crizotinib são alterações visuais grau 1/2, eventos gastrointestinais, edema e aumento das transaminases, implicando estas a redução de dose^{1,6,19}.

Segundo as *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2016 e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2017, os doentes portadores da translocação do ALK devem ser tratados com crizotinib, aprovado na dose de 250 mg bid^{1,6,19}.

Os inibidores de ALK de segunda geração, alectinib e ceritinib, estão a ser estudados em doentes não tratados previamente, com resultados promissores, mas a vantagem do seu uso em primeira linha, em alternativa à terapêutica sequencial atual ainda é tema de debate¹¹.

QUAL A MELHOR ABORDAGEM DO DOENTE COM MUTAÇÃO DO RECETOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO TRATADO COM INIBIDORES DA TIROSINACINASE, QUE PROGRIDE?

O benefício observado com os TKI de EGFR de primeira e segunda geração é transitório, com desenvolvimento de resistência após 9-13 meses do início do tratamento. O mecanismo mais comum de resistência adquirida, ocorrendo em 40-60% dos tumores, é a aquisição da mutação T790M no EGFR, sendo outros, mecanismos de *bypass*, alterações fenotípicas/ histológicas e alterações nas vias de sinalização a jusante³.

Na decisão sobre a estratégia terapêutica após progressão deve-se considerar a agressividade da doença, o tipo de progressão e o mecanismo de resistência (Fig. 1)¹.

As rebiópsias permitem compreender as diferenças da evolução da doença e orientar os doentes para a terapêutica mais adequada, sendo mandatórias nos doentes com EGFR mutado que progridem¹.

Os TKI de terceira geração, nomeadamente o osimertinib, foram desenvolvidos para os casos de resistência adquirida aos TKI de primeira e segunda geração, mediada por T790M. São também mais potentes. É o caso do osimertinib, que comparado com QT (platino e pemetrexed) tem PFS superior (10,1 meses vs. 4,4 meses; HR: 0,30; IC: 0,23 a 0,41; $p < 0,001$) e melhor ORR (71% vs. 31%); e menos doentes com EA grau 3/4 (23%) do que a QT (47%). O osimertinib na dose de 80 mg/dia foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) com esta indicação¹².

O tratamento da doença oligoprogressiva, com terapêutica local e manutenção de TKI, pode melhorar a sobrevivência nestes doentes, permitindo protelar o início de uma segunda linha de tratamento^{1,6}.

QUAL A MELHOR ABORDAGEM DO DOENTE COM TRANSLOCAÇÃO DA CINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO TRATADO COM INIBIDORES DA TIROSINACINASE, QUE PROGRIDE?

A decisão terapêutica na progressão de CPNPC ALK translocado deve considerar o tipo de progressão. O tratamento da doença oligoprogressiva de evolução lenta com terapêuticas locais e

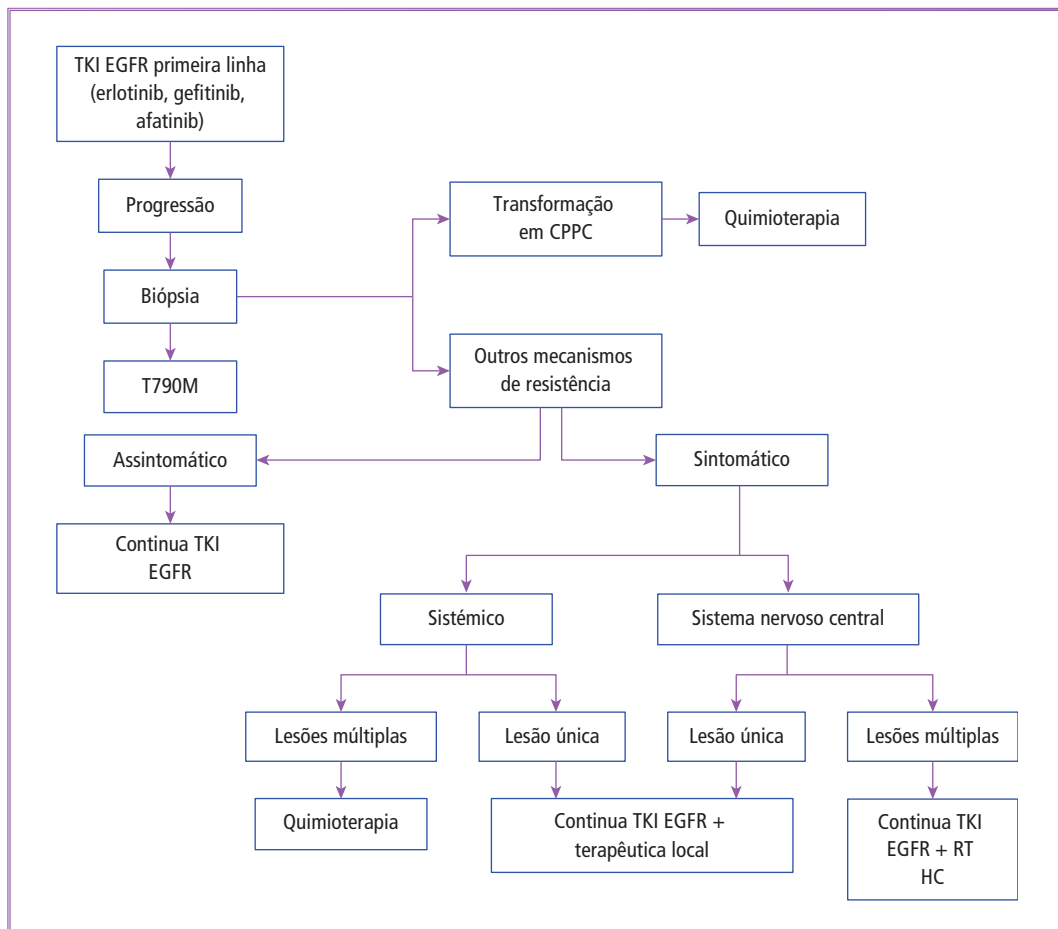


Figura 1. Estratégia terapêutica na progressão com TKI anti-EGFR. TKI: inibidor da tirosinacinaase; EGFR: recetor do fator de crescimento epidérmico; RT: Radioterapia; HC: Holocraniana.

manutenção de TKI pode melhorar significativamente os resultados nestes doentes, permitindo protelar o início de uma segunda linha de tratamento^{1, 6}.

Os inibidores ALK de segunda geração são ativos em doentes que deixaram de responder ao crizotinib. O ceritinib e o alectinib são os utilizáveis em Portugal.

O estudo de fase III, ASCEND-5, comparou ceritinib com QT após falência de crizotinib e QT. A PFS foi superior (5,4 vs. 1,6 meses; HR: 0,49;

$p < 0,001$ assim como a ORR (39,1% vs. 6,9%)^{1,11,13}. Os dados de segurança mostram EA em 1/2 dos doentes, sendo diarreia (84,7%), náuseas (68,8%), vômitos (66,1%) e aumento das transaminases (52,9-60%) os mais frequentes^{11,13}.

O alectinib tem atividade comprovada em dois ensaios de fase II com uma ORR de 51 e 52% (45% em doentes com QT prévia), PFS de 8,9 e 8,2 meses. A duração de resposta foi de 15,2 e 14,9 meses^{14,15}.

Estes resultados suportam a aprovação pela EMA para o uso de ceritinib 750 mg/dia¹³ e

alectinib 1200 mg dia¹⁵ após falência do crizotinib.

No entanto, também há resistência adquirida aos TKI de segunda geração, estando em estudo novos fármacos, um dos quais o lorlatinib¹⁴.

COMO ABORDAR O DOENTE COM OUTRAS ALTERAÇÕES MOLECULARES?

Rearranjo do ROS1

O crizotinib demonstrou eficácia nos doentes com rearranjo ROS1 num ensaio clínico, com taxa de resposta de 72% e PFS de 19,2 meses¹⁶. Estes resultados levaram à aprovação pela EMA para tratamento de primeira linha, em CPNPC com rearranjo ROS1¹. Para os doentes que desenvolvem resistência ao crizotinib estão em estudo vários TKI, nomeadamente o lorlatinib⁸.

Mutação do BRAF-V600E

O tratamento dirigido do CPNPC BRAF-V600E foi avaliado em dois ensaios clínicos de fase II, um estudou o dabrafenib em monoterapia e outro dabrafenib/trametinib em doentes com CPNPC metastático BRAF-V600E, não tratado e previamente tratado.

O estudo de fase II, que avaliou dabrafenib 150 mg duas vezes ao dia e 2 mg de trametinib uma vez por dia, em doentes não tratados e previamente tratados com CPNPC metastático BRAF-V600E, mostrou ORR de 61%, em doentes não tratados previamente, e 63%, em doentes tratados. A duração mediana da resposta foi 12,6 meses nos doentes não tratados. Os EA de grau 3/4 mais comuns foram: febre, fadiga, dispneia, vômitos, diarreia, eritema e hemorragia. Os EA levaram à descontinuação do fármaco em 12% dos doentes, interrupção da dose em 61% e redução da dose em 35% dos doentes¹⁷. Com estes resultados, a EMA aprovou a combinação dabrafenib 150 mg bid e trametinib 2 mg, uma vez por dia em CPNPC BRAF-V600E¹⁸.

COMO ABORDAR A TOXICIDADE DOS TKI?

As toxicidades mais comuns dos TKI são cutâneas e gastrointestinais, habitualmente fáceis de controlar. No entanto, há casos de toxicidade rara, mas grave, pulmonar, hepática e outras. Para as diagnosticar precocemente é importante a vigilância frequente.

TKI do EGFR

Os TKI do EGFR têm, como descrito anteriormente, toxicidades diferentes. O erlotinib e o afatinib têm um padrão de alta eficácia-alta toxicidade, enquanto o gefitinib mostrou um padrão de eficácia média e toxicidade moderada¹⁹.

A tolerância não deve ser ignorada, uma vez que os doentes podem ter de descontinuar o tratamento por EA intoleráveis. A escolha do medicamento deve pesar e equilibrar os benefícios e os riscos¹⁹.

O gefitinib tem apenas uma dose disponível, enquanto o erlotinib e o afatinib¹² têm doses diferentes, que podem favorecer o ajuste de dose para limitar a toxicidade. Os três fármacos podem ser substituídos uns pelos outros, em caso de toxicidade intolerável¹⁹.

TKI do ALK

A maioria dos EA com crizotinib, ceritinib e alectinib estão descritos como controláveis com redução de dose. Os três fármacos têm apresentações com várias dosagens, que permitem o manejo das toxicidades, podendo sempre substituir-se o crizotinib por ceritinib ou alectinib em caso de toxicidade intolerável^{11,13,15,20}.

QUAL O USO DE TERAPÊUTICAS COMBINADAS EM DOENTES COM EGFR MUTADO E ALK TRANSLOCADO?

A combinação de erlotinib com bevacizumab demonstrou aumento da PFS de 6,3 meses (HR:

0,54; $p = 0,0015$), no entanto o TKI em monoterapia é ainda a terapêutica-padrão para os doentes com mutações do EGFR^{1,3,6}.

O uso de imunoterapia, associada ou não aos TKI, em doentes com *drivers* oncogénicos, embora concetualmente promissor, mostrou-se até agora inferior à terapêutica-padrão, pelo que não está aconselhado¹.

COMO ABORDAR A METASTIZAÇÃO NO SNC NOS DOENTES COM CPNPC COM MUTAÇÃO EGFR OU REARRANJO DO ALK?

A progressão de CPNPC ALK translocado ou EGFR mutado envolve muito frequentemente o SNC, e por vezes é local único de progressão¹.

Os TKI do ALK de segunda geração mostram atividade no SNC com respostas intracranianas significativas. O mais ativo é o alectinib, com penetração no cérebro e líquido cefalorraquidiano, onde atinge concentrações elevadas. As respostas intracranianas variam entre 60 e 75%, mesmo em doentes previamente tratados com crizotinib e ceritinib¹¹.

O osimertinib também demonstrou utilidade na metastização no SNC, em doentes com CPNPC EGFR mutado. Em 144 doentes, com metástases no SNC, a PFS foi superior com osimertinib do que com QT platino/pemetrexed (8,5 meses vs. 4,2 meses; HR: 0,32; IC 95%; 0,21-0,49)⁹. Os novos TKI podem ter um papel na disseminação leptomeningea, na qual a RT é pouco útil⁹.

A RT, estereotáxica ou holocrânica, continua a ser o tratamento-padrão na metastização cerebral. Nestes doentes permite a manutenção do fármaco em curso, com associação da terapêutica local, quando o local único de metastização é o cérebro^{1,6}.

BIBLIOGRAFIA

- Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v1-v27.
- Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol*. 2014;232(2):121-33.
- Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: Where are we now and where are we going. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;117:38-47.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-53.
- Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2046-51.
- Ettinger DS, Wood DE. Non-Small Cell Lung Cancer Guidelines, NCCN, Version 8.2017. 2017;34.
- Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673-79.
- Haaland B, Lopes G. Meta-Analysis of First-Line Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR-Activating Mutations Benjamin. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1-7.
- Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017;140(12):2805-19.
- Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):270-7.
- Facchinetti F, Tiseo M, Di Maio M, et al. Tackling ALK in non-small cell lung cancer: the role of novel inhibitors. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):301-21.
- European Medicines Agency. Tagrisso – Resumo das Características do Medicamento. 2010:1-29.
- European Medicines Agency. Zykadia – Resumo das Características do Medicamento 1. 2010:1-29.
- Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):32-47.
- European Medicines Agency. Alectinib – Resumo das Características do Medicamento 1. 2010:1-29.
- Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in *ROS1*-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-71.
- Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated *BRAF* V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984-93.
- European Medicines Agency. Tafari – Resumo das Características do Medicamento. 2012(1):1-63.
- Liang W, Wu X, Fang W, et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One*. 2014;9(2):e85245.
- European Medicines Agency. Xalkori – Resumo das Características do Medicamento. 2016:1-55.

Imunoterapia no cancro do pulmão

E. Teixeira

O QUE É A IMUNOTERAPIA?

A imunoterapia é o tratamento que utiliza o próprio sistema imunológico para combater a doença, incluindo o cancro. Pretende-se que o sistema imunológico reconheça a célula tumoral como estranha, estimule a capacidade de resposta imunológica e que reduza a inibição do sistema imunológico que permite o crescimento tumoral. A célula tumoral, para além das características que lhe permitem sobreviver, proliferar e metastizar, também consegue escapar à destruição imunológica, originando progressão tumoral^{1, 2}.

Para que a resposta imunológica antitumoral seja eficaz é necessário que várias etapas ocorram numa sequência definida – o ciclo cancro-imunologia³. A libertação do antígeno pelo tumor é capturado pelas células apresentadoras do antígeno (APC), como as células dendríticas, e é apresentado às células T, através das moléculas classe I e II do complexo *major* de histocompatibilidade (MHC), ativando-as especificamente contra as células que expressam os antígenos. A célula T ativada ao entrar em contacto com o tumor reconhece o antígeno e provoca destruição da célula-alvo. Mas existem várias formas do tumor escapar à vigilância imunológica, evitando ser reconhecido e destruído: promovendo uma apresentação ineficaz dos antígenos tumorais pelas células apresentadoras; evitando o seu reconhecimento pelos linfócitos T; segregando moléculas supressoras como IL-10 e TGF-β; desregulando os *checkpoints* e recrutando células imunossupressoras (T-Regs)⁴.

O QUE DISTINGUE A IMUNOTERAPIA DA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL?

As células passam por diferentes fases (ciclo celular) à medida que formam novas células. As células malignas produzem novas células mais rapidamente do que as células normais. A quimioterapia (QT), referida como fármacos citotóxicos, funciona interrompendo ou interferindo na divisão celular. As células que se dividem mais rapidamente, como as células malignas, são mais suscetíveis a esse tipo de interrupção do que as células de divisão mais lenta, como as células normais. Porém, estes agentes não diferenciam as células cancerígenas das células normais. Muitas células saudáveis também têm um ciclo celular rápido, como as do trato gastrointestinal e folículos pilosos e, portanto, são mais suscetíveis aos efeitos QT, resultando em náuseas, vômitos, diarreia e alopecia durante o tratamento.

Por outro lado, a imunoterapia utiliza o próprio sistema imunitário para lutar contra as células tumorais. Apesar de não produzirem as toxicidades citotóxicas usuais da QT, a imunoterapia está associada a efeitos colaterais denominados eventos adversos imunorrelacionados (irAE) que resultam do aumento da estimulação imunológica. Os irAE incluem eventos inflamatórios dermatológicos, gastrointestinais, hepáticos, endócrinos, pulmonares e outros menos comuns.

As virtudes da imunoterapia incluem o seu baixo perfil de toxicidade e atividade mantida

com respostas duradouras. No tratamento dos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) com inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICP) consegue-se taxas de resposta superiores tanto em primeira como em segunda linha em relação à QT convencional.

QUAIS OS TIPOS DE IMUNOTERAPIA NO CANCRO?

A imunoterapia inclui diferentes estratégias que têm como objetivo estimular o sistema imunitário, de forma a obter uma resposta antitumoral específica e duradoura, com consequente benefício clínico².

Os tipos de imunoterapia incluem:

- **Anticorpos monoclonais (mAB):** visam um antígeno específico (proteína). Esses medicamentos são dirigidos a determinado alvo encontrado na superfície da célula tumoral, «marcando» essa célula a ser destruída pelo sistema imunológico. Também podem funcionar bloqueando um «recetor» encontrado nas células que é importante para o crescimento. Os ICP são anticorpos que impedem as células tumorais de inativar as células T, permitindo que permaneçam ativas na luta contra o tumor.
- **Vacinas antitumorais:** as vacinas contra o cancro são constituídas por células que foram modificadas no laboratório para direccionar uma resposta imunológica. Existem alguns tipos diferentes de vacinas: de células dendríticas, de antígenos, baseadas em vetores;
- **Citocinas:** as citocinas desempenham um papel muito específico no sistema imunológico. Facilitam a comunicação entre diferentes células imunológicas, além de ajudarem a iniciar a resposta. Exemplos de citocinas incluem interferão α (IFN- α), interleucina (IL-2);
- **Transferência adotiva de Células T (*adoptive T-cell transfer*):** existem dois tipos de tratamento. O primeiro remove as células T diretamente do tumor do doente, produz grandes quantidades dessas células fora do organismo que depois são reinfundidas novamente.

O segundo método também remove as células T do doente, mas as células são então melhoradas no laboratório com novos recetores, chamados recetores de antígenos quiméricos (CAR-T). Estes recetores visam antígenos específicos nas células tumorais do doente, estimulando a resposta imunológica contra o cancro.

COMO FUNCIONAM OS INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS?

Para a proteção contra a inflamação prejudicial e autoimunidade existem vários locais de controlo (*checkpoints*) que travam a resposta imunológica.

Nas situações neoplásicas, a disfunção dessas proteínas pode levar à tolerância tumoral e, eventualmente, permitir que o tumor «escape» ao sistema imunológico.

A célula T requer dois sinais para se tornar ativada. O primeiro surge da interação do recetor da célula T (TCR) com o MHC, o que dá especificidade à resposta imunológica. Para ser totalmente ativada, a célula T precisa de um sinal dependente de antígeno coestimulador, que ocorre através da interação entre CD28 na célula T e B7-1 e B7-2 nas APC. A expressão de CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) por células T representa um mecanismo importante para prevenir a superestimulação do sistema imunológico. O CTLA-4 tem uma afinidade 100 vezes maior com o complexo B7 do que o CD28, e essa interação leva a um efeito inibitório na célula T^{5,6}.

A resposta imunológica mediada por células T é modulada por sinais estimuladores e inibitórios. As moléculas dos locais de controlo (moléculas coinibitórias) incluem o CTLA-4, PD-1 (*programmed death-1*), entre outros⁶. A inibição das moléculas que regulam a resposta imunológica usando anticorpos tem sido objeto de investigação com resultados promissores⁶.

O recetor PD-1 é expresso em diversas células incluindo linfócitos CD4 e CD8, linfócitos B, células *natural killer* (NK) e T-Regs. Os ligandos de

PD-1 incluem PD-L1 (*programmed death ligand 1*) e PD-L2 (*programmed death ligand 2*). Após indução por citocinas, PD-L1 ativa PD-1 nas células T, e origina uma regulação negativa da função efetora da célula T.

O PD-L1 é expresso em cerca de 20-65% dos CPNPC⁷.

A inibição da via PD-1 e PD-L1 pode, portanto, reativar os linfócitos T, levando a uma resposta antitumoral prolongada.

HÁ FATORES DECISIVOS PARA A PRESCRIÇÃO DE INIBIDORES IMUNOLÓGICOS DE CHECKPOINT APÓS PROGRESSÃO DE DUPLETO DE PLATINO NO CPNPC?

Apesar das perspetivas promissoras dos ICP no controlo dos doentes com CPNPC produzindo respostas duradouras sustentadas, apenas cerca de 20% dos que progridem após duplete de platino obtêm benefício clínico, ressaltando a necessidade de fatores preditivos mais específicos.

As características do doente, da doença e os tratamentos prévios podem contribuir para a decisão terapêutica.

O *performance status* (PS) é um importante fator de prognóstico. Nos estudos que levaram à aprovação dos ICP não foram incluídos doentes com PS > 1.

A existência de doença autoimune, história de doença pulmonar intersticial, vírus VIH positivo, hepatite ativa (B ou C), necessidade de tratamento sistémico com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) ou outro imunossupressor são fatores condicionantes pela possível toxicidade ou diminuição da eficácia.

Alguns estudos demonstraram que os hábitos tabágicos são um fator associado a maior eficácia dos anticorpos anti PD-1/PD-L1. Provavelmente porque nos fumadores a carga mutacional é elevada, com mais neoantígenos e maior capacidade para as células imunológicas reconhecerem as células tumorais^{8,9}.

Em relação ao tipo de tumor, os resultados com ICP são sobreponíveis na histologia não escamosa

ou escamosa, não sendo um fator importante de decisão terapêutica.

O biomarcador mais largamente estudado é a expressão do PD-L1 nas células tumorais. Os vários estudos sugerem melhores respostas nos tumores com expressão positiva. Mas a presença de resposta em doentes sem expressão, complica o uso de PD-L1 como um biomarcador preditivo exclusivo.

O CPNPC é um tumor associado a uma elevada instabilidade genómica. As mutações subjacentes à instabilidade genómica têm potencial para gerar antígenos específicos do tumor. Foi demonstrado nos doentes com CPNPC tratados com pembrolizumab que a elevada carga de mutações não sinónimas nos tumores está associada a melhor resposta objetiva e sobrevivência livre de progressão (PFS)⁸.

Doentes com mutações do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e rearranjos de linfoma quinase anaplásico (ALK) têm habitualmente piores taxas de resposta aos ICP, não havendo benefício da sobrevivência em comparação com docetaxel. Estes tumores estão associados a baixa carga mutacional¹⁰.

Um dos fatores que pode estar relacionado com maior risco de morte nos primeiros três meses de tratamento com ICP é a progressão rápida inferior a três meses desde o último tratamento ou a progressão como melhor resposta ao tratamento prévio, e que deve pesar na decisão terapêutica¹¹.

QUAL A EVIDÊNCIA DOS INIBIDORES IMUNOLÓGICOS DE CHECKPOINT NO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS AVANÇADO?

Com base na necessidade de opções de tratamento mais eficazes para o CPNPC refratário, a suspeita de alta imunogenicidade destes tumores com abundantes mutações genéticas e a eficácia comprovada dos ICP no melanoma, foram desenhados ensaios clínicos para avaliar a eficácia dos inibidores de PD-1 e PD-L1 no cancro do pulmão.

Num ensaio de fase I de nivolumab, 129 doentes com CPNPC avançado previamente tratados com várias linhas foram submetidos a três doses diferentes de nivolumab, obtendo-se uma sobrevivência mediana (OS) de 9,9 meses, taxas de OS de 56, 42 e 27% aos 1, 2, e 3 anos, respetivamente. O tratamento foi bem tolerado, com 14% dos doentes com eventos adversos de grau 3/4.

Dois ensaios de fase III subsequentes confirmaram o benefício do nivolumab sobre o docetaxel como tratamento de segunda linha em doentes com CPNPC avançado.

No ensaio clínico CheckMate 017, com 272 doentes com CPNPC escamoso, a OS foi de 9,2 meses para o nivolumab vs. 6,0 meses para o docetaxel; e a OS a 1 ano foi de 42% vs. 24%.

Da mesma forma, o CheckMate 057, em doentes com CPNPC avançado não escamoso a OS, foi de 12,2 meses para nivolumab vs. 9,4 meses docetaxel; e a OS a 1 ano foi de 51% vs. 39%.

O ensaio clínico KEYNOTE-010 avaliou o pembrolizumab em doentes com CPNPC previamente tratados. Os doentes incluídos neste estudo possuíam, pelo menos, 1% de células tumorais com expressão de PD-L1. Um total de 1034 doentes receberam pembrolizumab 2 mg/kg ou 10 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas. Com pembrolizumab, a OS foi de 10,4 meses na dose de 2 mg/kg e 12,7 meses na de 10 mg/kg vs. 8,5 meses com docetaxel¹⁵. Com base nestes ensaios, tanto o nivolumab como o pembrolizumab foram aprovados em monoterapia no tratamento de segunda linha de doentes com CPNPC avançado. O uso de nivolumab não requer avaliação da expressão de PD-L1. O pembrolizumab está aprovado para doentes com expressão de PD-L1 > a 1%.

O ensaio clínico OAK, de fase III efetuado em 1225 doentes com CPNPC em progressão após uma ou duas linhas de tratamento também comparou o atezolizumab com docetaxel. Na população ITT (intenção de tratar), a OS foi de 13,8 meses vs. 9,6; e OS aos 12 meses 55% vs. 41% e aos 18 meses de 40% vs. 27%.

Com base nestes resultados o atezolizumab foi o primeiro anti-PD-L1 aprovado pela *Food and*

Drug Administration (FDA) no tratamento de segunda linha de doentes com CPNPC, independentemente da expressão de PD-L1.

Os outros anti-PD-L1, durvalumab e avelumab aguardam os resultados dos ensaios clínicos.

HÁ LUGAR PARA OS INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS EM PRIMEIRA LINHA DO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS AVANÇADO?

Em outubro de 2016, a FDA aprovou o pembrolizumab em primeira linha em doentes com CPNPC avançado, com base nos achados fortemente positivos do ensaio clínico KEYNOTE-024. Neste estudo de fase III aleatorizado, efetuado em doentes com CPNPC metastizado sem mutação do EGFR ou translocação ALK e expressão de PD-L1 em, pelo menos, 50% das células na amostra tumoral, 154 doentes receberam pembrolizumab comparados com 151 que receberam um duplete de platino à escolha do investigador. O crossover do grupo da QT para o grupo de pembrolizumab era permitido na progressão da doença. A PFS foi significativamente superior com 10,3 meses para o pembrolizumab vs. 6,0 meses para a QT (HR: 0,50; P < 0,001). A OS também foi superior (80% vs. 72% aos seis meses), bem como a taxa de resposta objetiva (45% vs. 28%). A toxicidade do pembrolizumab foi significativamente menor do que a QT, com menos eventos adversos relacionados com o tratamento de qualquer grau (73% vs. 90%) e grau ≥ 3 (27% vs. 53%)¹⁷.

Um estudo semelhante, CheckMate 026, comparou nivolumab vs. duplete de platino à escolha do investigador em doentes com CPNPC avançado sem terapêutica prévia, mas requerendo uma expressão de PD-L1 em apenas 1% das células tumorais. O estudo foi negativo, sem diferença na PFS e OS do nivolumab em relação à QT.

Atualmente, a abordagem *standard* consiste em avaliar a expressão de PD-L1 em todos os doentes na altura do diagnóstico de CPNPC, para além da determinação de mutações do EGFR, e

translocações de ALK e ROS, contribuindo para a melhor opção terapêutica.

QUAL O PERFIL DE TOXICIDADE DOS INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS?

Os ICP fazem atualmente parte da terapêutica de primeira e segunda linhas do CPNPC avançado, com benefícios significativos no prognóstico destes doentes^{12,13}.

Apesar de não produzirem as toxicidades citotóxicas usuais da QT, a inibição dos *checkpoints* está associada a efeitos colaterais denominados irAE que resultam do aumento da estimulação imunológica¹³. Os irAE incluem eventos inflamatórios dermatológicos, gastrointestinais, hepáticos, endócrinos, pulmonares e outros menos comuns como uveíte, conjuntivite, neuropatia, miopatia, pancreatite, citopenias, nefrite e pericardite. São consistentes em todos os tipos de tumores. A fadiga e a toxicidade dermatológica são as mais comuns, embora a gastrointestinal (GI) seja geralmente mais relevante devido à potencial morbilidade e dificuldade de controlo. As toxicidades são reversíveis na maioria dos doentes, com exceção das que afetam o sistema endócrino¹².

Os eventos adversos são pouco frequentes, no entanto, cerca de 10 a 14% apresentam irAE de grau ≥ 3 . A pneumonite é relativamente rara, mas clinicamente grave e potencialmente *life-threatening*¹⁴.

O tempo médio de aparecimento de irAE cutâneos, GI, hepáticos e endócrinos é de aproximadamente 5, 7, 8 e 10 semanas, respetivamente. Os irAE podem surgir após a dose final de tratamento, o que sublinha a importância do acompanhamento contínuo durante vários meses após a cessação do tratamento.

Os irAE endócrinos, embora geralmente de grau 1/2, muitas vezes apresentam sintomas inespecíficos, tornando-os de difícil diagnóstico.

O hipotireoidismo, hipertireoidismo e hipofisite são os mais frequentes¹². As alterações da tiroideia são mais comumente assintomáticas e são detetadas por vigilância laboratorial de rotina.

Para controlar os irAE devem ser utilizados os algoritmos de tratamento estabelecidos. A necessidade de terapêutica imunossupressora para controlar IrAE não parece afetar a resposta aos ICP¹³.

Estão em estudo biomarcadores imunológicos para avaliar o risco de irAE dos ICP e assim auxiliar a identificação precoce de tais complicações¹³.

Parece haver relação do desenvolvimento de colite com níveis séricos elevados de interleucina 17 (IL-17) e eosinofilia no sangue periférico com o *rash* cutâneo.

Dada a natureza única dos eventos adversos produzidos pelos ICP, é necessário uma abordagem com equipa multidisciplinar para minimizar a morbilidade decorrente da toxicidade e realizar plenamente o potencial terapêutico¹².

EXISTE POTENCIAL PARA TERAPÊUTICA COMBINADA?

Embora os ICP com agente único em tratamento de primeira linha no CPNPC tenham demonstrado benefício em relação à QT, sendo atualmente o pembrolizumab uma opção efetiva no tratamento dos doentes cujos tumores têm expressão de PD-L1 fortemente positiva, a sua aplicabilidade é reduzida a cerca de 30% dos doentes.

A ótima estratégia para tratamento de primeira linha dos doentes com CPNPC avançado, com tumores que expressam PD-L1 $< 50\%$, deve ser bem definida, incluindo combinações de ICP com QT, com outros inibidores de *checkpoints*, com terapêutica *targeted* ou estratégias sequenciais.

O fundamento biológico básico para combinar tais terapias é aumentar a imunogenicidade do tumor, levando a efeitos antitumorais melhorados¹⁸.

Combinações com quimioterapia

O racional da combinação é a obtenção de uma resposta inicial rápida através da ação dos citotóxicos, libertando os antígenos para serem reconhecidos e fornecendo uma resposta posterior, com a inibição dos *checkpoints*. Além disso, a QT

pode induzir a expressão de PD-L1 nas células tumorais.

O ensaio clínico de fase II, KEYNOTE 021 (coorte G), efetuado em 123 doentes com CPNPC não escamoso, sem mutação do EGFR e translocação ALK, comparou pemetrexed/carboplatino com e sem pembrolizumab com *crossover* permitido após progressão. Na análise da população ITT após *follow-up* de 10,6 meses, o grupo da terapêutica combinada teve maior taxa de resposta (55% vs. 29%) e PFS (13,0 vs. 8,9 meses). Contudo não houve diferença da OS (75 e 72% a um ano), em provável relação com o *crossover*. Os AE de grau 3/4 relacionados com o tratamento foram superiores no grupo da combinação (39% vs. 26%), mas os doentes estiveram em tratamento por um período de tempo superior.

Neste momento, aguardam-se os resultados do estudo de fase III para avaliar a amplitude do potencial benefício^{8,16,18}.

Estão em curso vários ensaios clínicos de fase III para avaliar a eficácia das combinações de anti-PD-1/PD-L1 com quimioterapia, que deverão esclarecer a melhor estratégia terapêutica.

Combinações com radioterapia

A estimulação antigénica pode induzir respostas aumentadas e específicas do sistema imunológico contra células tumorais, através do aumento da atividade de células T citotóxicas. O efeito é visto não só como local, mas também sistémico, com relatos de remissões completas de metástases em locais distantes. É conhecido como o «efeito abscopal», e o sistema imunológico mostrou desempenhar um papel crucial.

Combinações com agentes *targeted*

A terapêutica combinada com ICP de maneira a obter respostas duradouras e prolongar a sobrevivência está em avaliação com vários ensaios clínicos. Destacam-se os estudos de fase I de durvalumab e gefitinib; nivolumab mais erlotinib ou crizotinib para tumores EGFR mutados ou translocação ALK; pembrolizumab em combinação

com afatinib e crizotinib; atezolizumab combinado com erlotinib ou alectinib.

Existe potencial considerável para a combinação da imunoterapia com a terapêutica dirigida ao VEGF.

Combinações de inibidores de PD-1/PD-L1 com inibidores de CTLA-4

A combinação anti-PD1 e anti-CTL4 foi inicialmente testada e aprovada em doentes com melanoma. O seu uso no cancro do pulmão está em estudo em primeira linha e refratários. Aguardam-se os resultados do ensaio MYSTIC e NEPTUNE de fase III, que avaliam a combinação de durvalumab e tremelimumab em tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC não selecionados, e do ensaio clínico de fase III, CheckMate 227, que avalia a combinação de ipilimumab e nivolumab. O perfil de toxicidade destas combinações pode limitar a sua aplicabilidade.

O QUE SABEMOS SOBRE IMUNOTERAPIA NOUTROS TUMORES TORÁCCICOS?

O carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) tem uma carga mutacional elevada e, presumivelmente, a apresentação neoantigénica do CPPC torna o tratamento com ICP uma estratégia atrativa. Os ICP no CPPC parecem ser uma luz ao fundo do túnel, visto que, ao contrário do CPNPC, poucos avanços surgiram no tratamento sistémico destes doentes¹⁹.

Um estudo de fase II com ipilimumab em primeira linha combinado com paclitaxel/carboplatino no CPPC-doença extensa (DE) foi considerado negativo, bem como o estudo de fase III com ipilimumab e platino/etoposido.

Os resultados animadores do estudo de fase I/II (CheckMate 032) da combinação de nivolumab/ipilimumab originou o estudo de fase III (CheckMate 451) da combinação de nivolumab/ipilimumab vs. nivolumab no CPPC-DE após primeira linha de QT.

No KEYNOTE-028, em doentes com doença extensa e que progrediram após uma ou mais linhas de terapêutica e com positividade para a expressão de PD-L1, o pembrolizumab demonstrou atividade com uma taxa de resposta global de 33%¹⁹.

Alguns estudos avaliam a via PD-1 / PD-L1 nos tumores tímicos.

Os primeiros resultados de um estudo de fase II com pembrolizumab realizado em 30 doentes com carcinoma tímico recorrente revelaram uma taxa de respostas objetivas de 24%. De notar, um elevado número de irAE que recuperaram com a suspensão do fármaco e corticoterapia. Um outro estudo com avelumab também teve os mesmos achados em relação à toxicidade¹⁹.

O mesotelioma pleural maligno (MPM) é um tumor raro com mau prognóstico e com limitadas opções terapêuticas. Os resultados preliminares dos vários ensaios clínicos em curso com anti-PD-1/PD-L1 são animadores. O estudo de fase II com nivolumab (NivoMes) em 34 doentes mostrou uma taxa de controlo da doença (DCR) de 50%; o estudo de fase I com avelumab (Javelin) em 20 doentes obteve uma DCR de 60%; o estudo de fase Ib com pembrolizumab (KEYNOTE 028) em 25 doentes com expressão de PD-L1 positiva obteve DCR de 72%. Estão em curso ensaios clínicos com combinações de nivolumab/ipilimumab e durvalumab/tremelimumab em segunda ou terceira linha²⁰.

Para primeira linha, está em curso um estudo aleatorizado de nivolumab/ipilimumab vs. pemetrexed/platino.²⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Gettinger S. Immunotherapy for non-small cell lung cancer. Jett JR, Lilienbaum RC, Schild SE, Ross ME (eds).Uptodate®, 2015.

2. Silva I. Fundamentos da Imuno-Oncologia.GECP 2016;1:9-18.
3. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
4. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007; 117(5):1137-46.
5. Chen Yuh-Min. Immune checkpoint inhibitors for non small cell lung cancer treatment. *Journal of Chinese Medical Association*. 2017;80:7-14.
6. Creelan BC. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Control*. 2014;21(1):80-9.
7. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(2):85-96.
8. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(2):196-211.
9. Fan Y, Mao W. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: current status and future directions. *Chin Clin Oncol*. 2017; 6(2):17.
10. Meng Shen, Xiubao Ren. Highlights on immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Tumor Biology*. 2017;39(3): 1-16.
11. Peters S, Cappuzzo F, Horn L, et al. Analysis of Early Survival in Patients with Advanced Non-Squamous NSCLC Treated with Nivolumab vs Docetaxel in CheckMate 057. *J Thorac Oncol*. 2017;12(Suppl 1):S253.
12. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017; 58:70-6.
13. Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. *UpToDate®*. 2017.
14. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016;22(24):6051-60.
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
16. Gubens MA, Sequist LV, Stevenson J, et al. Phase III study of pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) as second-line therapy for NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts D and H. *J Clin Oncol*. 2016;34(15)suppl:9027.
17. Remon J, Besse B, Soria JC. Successes and failures: what did we learn from recent first-line treatment immunotherapy trials in non-small cell lung cancer? *BMC Medicine*. 2017;15(1):55.
18. Harris SJ, Brown J, Lopez J, Yap TA. Immuno-oncology combinations: raising the tail of the survival curve. *Cancer Biol Med*. 2016;13(2):171-93.
19. Patel SH, Rimner A, Cohen RB. Combining immunotherapy and radiation therapy for small cell lung cancer and thymic tumors. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(2):186-95.
20. Lantuejoul S, Le Stang N, Damiola F, Scherpereel A, Galateau-Sallé F. PD-L1 Testing for Immune Checkpoint Inhibitors in Mesothelioma: For Want of Anything Better? *J Thorac Oncol*. 2017; 12(5):778-81.

Carcinoides brônquicos: abordagem clínica

D. Hasmucrai

QUAL A ORIGEM DOS TUMORES CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

A célula de origem dos tumores neuroendócrinos (TNE) brônquicos foi sugerida como sendo a célula neuroendócrina pulmonar (célula de Kulchitsky), que habitualmente existe como célula solitária mas, por vezes, agrega-se formando pequenos nódulos chamados corpos neuroepiteliais, que estão localizados dentro do epitélio ciliado¹.

A grande maioria dos TNE parece ser esporádica. Alguns podem estar associados a síndromes genéticas adquiridas, incluindo a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (1,5-15% dos casos), com localização no cromossoma 11 (11q13)¹.

Na maior parte dos doentes (55%), o tumor primário localiza-se no trato gastrointestinal e, menos frequentemente, nos pulmões (30%). No trato gastrointestinal, a maioria deriva do intestino delgado (45%), seguido do reto (20%), apêndice (16%), cólon (11%) e estômago (7%)². Podem ocorrer também no pâncreas, timo, ovário, tireoide, paratireoide, suprarrenais e glândula pituitária^{3,4}.

QUAL A SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

A incidência de TNE do pulmão é baixa (0,2 a 2/100.000 habitantes/ano), apesar de ter aumentado nos últimos 30 anos. Este facto deveu-se

principalmente à melhoria dos métodos de detecção precoce e protocolos diagnósticos^{1,3,5,6}.

Os tumores carcinoides representam 1-2% de todas as neoplasias do pulmão^{3,7}. Os carcinoides típicos (CT) correspondem a 1-2% e os atípicos (CA) apenas a 0,1-0,2% dos tumores do pulmão. A idade média ao diagnóstico é de 64 anos¹.

Com uma distribuição semelhante por ambos os sexos, nas idades abaixo dos 50 anos costumam ser mais frequentes no sexo feminino. Os CA costumam aparecer uma década mais tarde que os CT. Os TNE do pulmão, principalmente os CT, são os tumores pulmonares primários mais frequentes na criança, apresentando-se tipicamente na adolescência^{3,5,7}.

O tabaco é indicado por alguns autores como um fator de risco apesar da causalidade não estar provada. Nenhum outro agente foi implicado na sua carcinogénese^{3,6,7}.

COMO SE CLASSIFICAM OS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

Em 2004 e com nova revisão em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou os TNE do pulmão desde as lesões pré-malignas com hiperplasia neuroendócrina (*tumorlets* e *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia* [DIPNECH]), os bem diferenciados ou de baixo grau (CT), os de grau intermédio (CA) aos pouco diferenciados ou de alto grau carcinoma neuroendócrino de grandes células e carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC)^{1,3,8,9}.

QUAIS AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS IMPORTANTES NA DIFERENCIAÇÃO DOS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

O diagnóstico dos TNE do pulmão é realizado segundo a classificação da OMS, a qual inclui a combinação de aspetos morfológicos, presença de necrose e índice mitótico^{10,11}. Os CT e os CA são definidos⁸ como tumores $\geq 0,5$ cm. Os CT não apresentam necrose e têm menos de duas mitoses por 2 mm^2 . Nos CA a necrose é focal e/ou têm entre 2-10 mitoses por 2 mm^2 . Nos TNE de grandes células a necrose é extensa e têm mais de 10 mitoses por 2 mm^2 . Nos CPPC^{1,3} a necrose é extensa e têm, em média, mais de 80 mitoses por 2 mm^2 . A classificação da OMS fornece orientações para o uso de índice mitótico (Ki-67) na diferenciação de tumores de alto grau (Ki-67 $> 40\%$) e carcinoides (Ki-67 $< 20\%$; geralmente com CT apresentando Ki-67 $\leq 5\%$ e CA $\leq 20\%$), especialmente nas situações de biópsias pequenas em que não há tecido suficiente para contagem mitótica. No entanto, a utilidade de índice mitótico (Ki-67) na diferenciação de CT e CA está ainda por se estabelecer, pelo este que não é presentemente recomendado^{4,5,6}. Este trabalho vai dedicar-se exclusivamente aos carcinoides brônquicos.

QUAL A ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DOS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

Os doentes com TNE do pulmão devem ser referenciados a centros com experiência na sua abordagem¹. Cerca de 70% dos TNE brônquicos estão localizados no brônquio principal^{1,7}. Ocorrem com maior frequência (60%) no pulmão direito, principalmente no lobo médio¹.

A sua natureza evolutiva indolente justifica o facto de 50% dos doentes estarem assintomáticos aquando da deteção da doença. O diagnóstico é geralmente tardio, após vários cursos de antibióticos para tratar pneumonia recorrente. Mais de 90% dos doentes com TNE brônquicos centrais são sintomáticos, apresentando hemoptises

(tumores hipervascularizados), tosse, infeção pulmonar recorrente, desconforto torácico ou pieira unilateral. Os periféricos são de diagnóstico incidental na maior parte dos casos^{1,3,5-7}.

Na monitorização terapêutica é frequente proceder-se ao doseamento de níveis plasmáticos de cromogranina A (pode estar falsamente elevado em doentes a fazer inibidores de bomba de prótons) e *neuron specific enolase* (NSE). A marcação imunohistoquímica da diferenciação neuroendócrina inclui a cromogranina A, sinaptofisina e CD56^{1,3-5,10,12}. Cerca de 50% dos TNE do pulmão são TTF1 positivos, embora a marcação seja frequentemente fraca e focal³.

Em casos selecionados, com sintomas de síndrome carcinoide (SC), poderá também dosear-se o ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) na urina de 24 horas, com sensibilidade e especificidade de 90%^{1,3,7,10,12}. A sensibilidade é baixa para os doentes com tumor carcinoide sem SC¹². Altos níveis de 5-HIAA estão associados a maior risco de progressão para doença cardíaca carcinoide¹³.

Recomenda-se o doseamento de cortisol sérico, cortisol livre na urina de 24 horas e hormona adrenocorticotrófica (ACTH) plasmática nos doentes com doença de Cushing e *growth hormone releasing hormone* (GHRH) plasmático e *insulin growth factor* (IGF) naqueles com sinais de acromegalia^{1,3,5,7,10}.

Do ponto de vista imagiológico, costumam revelar-se por lesão nodular que capta contraste, de cerca de três centímetros de diâmetro, bordos lobulados ou irregulares e com calcificação puntiforme ou excêntrica. A tomografia computadorizada (TC) é útil para melhor caracterização da lesão, sua relação com as estruturas torácicas, eventual envolvimento ganglionar locorregional e deteção de outros depósitos pulmonares ou extratorácicos^{1,3,7,10}.

A cintigrafia com recetores de somatostatina e tomografia por emissão de positrões (PET) ⁶⁸Galium-DOTATATE podem fornecer informações adicionais, uma vez que 80% dos CT e 60% dos CA expressam recetores de somatostatina^{1,3}. A PET ⁶⁸Ga-DOTATATE é mais sensível do que a

cintigrafia^{6,12}. Estes exames não são recomendados na rotina pré-operatória dos CT ou dos CA, uma vez que as metástases extratorácicas são raras³.

A broncofibroscopia é o exame de eleição para diagnóstico histológico dos TNE do pulmão^{1,3,10}, apresentando a lesão um aspeto bastante vascularizado, friável e facilmente sangrante^{3,7}. *Endobronchial ultrasound* (EBUS) ou *endoscopic ultrasound* (EUS) podem ajudar no diagnóstico e estadiamento destes tumores¹⁰. A biópsia pulmonar transtorácica é habitualmente o procedimento diagnóstico inicial para os nódulos periféricos³.

COMO SE ESTADIAM OS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

Não existe sistema de estadiamento específico para os tumores carcinoides do pulmão, pelo que se aplicam as recomendações dos tumores não neuroendócrinos do pulmão que, na maioria dos países, a partir de 1 de janeiro de 2017, passou a ser a *8th edition of the Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) TNM staging system*³.

QUAIS AS MANIFESTAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS DAS SÍNDROMES CARCINOIDES?

Os carcinoides que segregam hormonas e causam sintomas clínicos são referidos como funcionais, de que a SC é o exemplo clássico, ocorrendo em 2-5% dos doentes com carcinóide pulmonar^{5,9}. As substâncias vasoativas (cerca de 40) mais frequentes incluem a serotonina, histamina, taquicinina, calcitreína e prostaglandina¹⁴.

Em pessoas saudáveis cerca de 1% do triptofano da dieta é convertido em serotonina, mas nos doentes com SC esta percentagem pode aumentar para cerca de 70% ou mais. A serotonina é de seguida metabolizada para o 5-HIAA¹⁴.

Os TNE brônquicos produzem menores quantidades de serotonina do que os do intestino médio, pelo que a incidência de SC também é menor. Doentes com TNE brônquicos raramente

desenvolvem SC na ausência de metástases hepáticas, uma vez que o fígado inativa produtos bioativos secretados na circulação portal^{1,2,7,14,15}.

Os sintomas agudos incluem o *flushing* cutâneo, diarreia e broncoespasmo. As sequelas da exposição prolongada de níveis elevados das aminas incluem as telangiectasias venosas, doença valvular cardíaca, predominante à direita, e fibrose retroperitoneal (por estimulação do crescimento de fibroblastos e consequente fibrinogénese)^{2,3,14}.

O *flushing* episódico, característico da SC, é provocado pela libertação de histamina, calcitreína e taquicininas (substância P, neurocinina A, neuropeptídeo K). Tem início agudo e dura de 30 segundos a várias horas ou dias. Envolve primariamente face, pescoço e tórax superior. A maior parte ocorre espontaneamente mas também podem ser provocados pelo comer, beber álcool, defecar, emoções, palpação do fígado e anestesia. Os doentes com episódios graves de *flushing* podem desenvolver edema persistente da face e, em menor grau, das extremidades¹⁴.

A diarreia varia de poucos episódios a mais de 30 por dia. É tipicamente aquosa, sem sangue e pode ser explosiva. A produção de serotonina, que estimula a secreção e motilidade intestinal e inibe absorção, é a principal causa da diarreia da SC. A calcitreína, que é um potente vasodilatador (estimula a motilidade intestinal e aumenta a permeabilidade vascular), e as taquicininas também poderão estar implicadas. A prostaglandina A e E estimulam a motilidade intestinal e secreção de fluidos em pessoas saudáveis, mas o seu papel na SC não é conhecido¹⁴.

A doença cardíaca carcinóide ocorre em 20 a 70% dos doentes com metástases hepáticas e é a principal causa de morbilidade e mortalidade nos doentes com SC^{7,13,16}. É caracterizada pela deposição de tecido fibroso do tipo placa, mais frequentemente no endocárdio das válvulas, corda e músculo papilar e, ocasionalmente, na íntima da artéria pulmonar ou aorta. Geralmente afeta a parte ventricular da válvula tricúspide e parte arterial da válvula pulmonar^{13,14}. As alterações vão desde regurgitação tricúspide ligeira a grave, com ou sem estenose tricúspide ligeira ou

moderada. A nível da válvula pulmonar, podem causar regurgitação, estenose ou ambas. As válvulas do lado esquerdo do coração são poupadas (ocorre em menos de 10% dos doentes e quase sempre associado a *shunt* direito-esquerdo) devido à inativação das substâncias vasoativas pelo pulmão. Apesar da relação entre a serotonina e a doença cardíaca carcinoide, não se sabe se a terapêutica para reduzir secreção de serotonina pode prevenir o desenvolvimento de lesões cardíacas¹³.

As telangiectasias venosas são de aparecimento tardio e devem-se a vasodilatação prolongada. A maior parte ocorre no nariz, lábio superior e região malar¹⁴.

Cerca de 1 a 2% dos TNE brônquicos estão associados a síndrome de Cushing devido à produção ectópica de ACTH, sendo a causa mais comum dessa ocorrência. O episódio é geralmente agudo com hipocaliemia^{3,7}.

A acromegalia, pela produção ectópica de GHRH ou IGF-1, é uma manifestação rara dos TNE brônquicos. Contudo, são a principal causa de secreção extrapituitária de GHRH. A síndrome de secreção de hormona antidiurética também é bastante rara^{3,5}.

A crise carcinoide pode ocorrer em doentes assintomáticos após procedimentos broncoscópicos, manipulação cirúrgica ou radioterapia (RT) com recetores de péptido, e pode ser fatal se não tratada atempadamente¹. Resulta da libertação sistémica massiva de mediadores bioativos e pode manifestar-se por *flushing*, diarreia, broncoespasmo, acidose, hipertensão, hipotensão, taquicardia ou enfarte do miocárdio^{3,13}. O risco de crise carcinoide nos TNE do pulmão é muito baixo, tanto que a maioria dos clínicos não recomenda profilaxia com octreótido prévia à manipulação do tumor³.

QUAL A ABORDAGEM TERAPÊUTICA DOS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

O tratamento principal da doença localizada é a ressecção cirúrgica. A abordagem cirúrgica depende do tamanho, localização e tipo de tumor, sendo preferível a lobectomia à ressecção *sleeve*.

Deve ser feito esvaziamento ganglionar mediastínico (EGM), uma vez que metástases ganglionares poderão estar presentes em mais de 25% de CT e em mais de 50% dos CA. A excisão broncoscópica por *laser* de CT intraluminal deve ser considerado como tratamento subótimo e reservado a doentes não operáveis, ou como procedimento pré-operatório para desobstrução da via aérea^{1,5,7,8,10}.

Nos doentes com CT pequenos e periféricos, sem condições cirúrgicas, a RT estereotáxica é uma opção⁸. A RT radical poderá ser considerada na doença irresssecável ou em doentes com contraindicação operatória. A RT paliativa deve ser indicada sempre que a radicalidade cirúrgica ou pela RT não pode ser atingida, bem como nas situações de metastização extrapulmonar^{8,10}. A RT com recetores de péptido é uma opção em doentes com tumores que apresentam alta concentração de recetores de somatostatina¹.

O octreótido de ação curta foi o primeiro análogo de somatostatina a ser desenvolvido em 1980 e pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea, duas a três vezes por dia até duas a três semanas. Os de longa ação, desenvolvidos em 1990, são tipicamente administrados por via intramuscular na dose de 20 a 30 mg, uma vez por mês¹¹. Nos tumores com índice proliferativo baixo (Ki-67 < 10%) recomendam-se análogos da somatostatina, enquanto nos restantes recomenda-se a quimioterapia (QT)^{6,10}.

Baseado no ensaio de fase III, RADIANT 4, o everolimus foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), em fevereiro de 2016, no tratamento de TNE do pulmão bem diferenciados e não funcionantes que sejam irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos^{6,8}.

Para a metástase hepática não ressecável, está recomendada terapêutica local (embolização arterial, quimioembolização, radioembolização ou ablação por radiofrequência). O transplante hepático é investigacional e deverá ser realizado em centros com experiência^{1,4,10}.

A cirurgia valvular é a única terapêutica efetiva para a doença cardíaca carcinoide, e deve ser considerada para doentes sintomáticos com envolvimento valvular grave, nos quais a doença

carcinoide metastática e sintomas de SC estão bem controlados¹³.

Para os CT, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda: nos candidatos cirúrgicos em estágio I, II e IIIA, cirurgia (lobectomia ou outra ressecção anatômica e EGM) seguida de vigilância (sem necessidade de tratamento adjuvante); nos não candidatos cirúrgicos em estádios IIIA e IIIB (exceto T4 por múltiplos nódulos pulmonares), QT com platino/etopósido com ou sem RT; nos doentes em estágio IIIB (T4 por múltiplos nódulos pulmonares) e IV, vigilância ou terapêutica com octreótido/lanreótido (se receptores de somatostatina positivos ou com sintomas de síndrome carcinoide) nos doentes assintomáticos ou com baixa carga tumoral; nos doentes com carga tumoral significativa, considerar octreótido/lanreótido (se receptores de somatostatina positivos ou com sintomas de síndrome carcinoide) ou everolimus com ou sem octreótido/lanreótido^{4,9}.

Para os CA a NCCN recomenda: nos candidatos cirúrgicos em estádios I, II e IIIA, submeter a cirurgia (lobectomia ou outra ressecção anatômica e EGM); após a cirurgia, o capítulo dos TNE recomenda que os doentes em estádios I e II deverão ficar em vigilância, enquanto a dos CPPC recomenda vigilância apenas no estágio I. Aos doentes operados em estágio IIIA (secção dos TNE) e estágio II e III (secção dos CPPC) deverá ser feita QT adjuvante com platino/etopósido com ou sem RT. Nos não candidatos cirúrgicos em estádios IIIA e IIIB (exceto T4 por múltiplos nódulos pulmonares), QT com cisplatino/etopósido e RT. Nos doentes em estágio IIIB (T4 por múltiplos nódulos pulmonares) e IV, a NCCN considera terapêutica com octreótido/lanreótido (se receptores de somatostatina positivos ou com sintomas de síndrome carcinoide) ou everolimus com ou sem octreótido/lanreótido ou QT com platino/etopósido com ou sem octreótido/lanreótido^{4,9}.

QUAL O PROGNÓSTICO E COMO FAZER O FOLLOW-UP DOS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

Apesar de relativamente “benignos”, com sobrevivência aos cinco anos de 87-90%, os CT

podem apresentar metástases em 15% dos casos, pelo que se recomenda vigilância prolongada após a sua ressecção cirúrgica. Os CA têm pior prognóstico com sobrevivência aos cinco anos de 44-78%^{1,7}.

Após cirurgia, doentes com CT e CA devem ser seguidos por mais de 15 anos. A TC deverá ser realizada anualmente nos CA e de 2/2 ou 3/3 anos nos CT^{1,5,10}. O *octreoscan* e a PET-TC não estão recomendados no *follow-up*⁴.

As lesões pré-malignas não parecem afetar o prognóstico. No entanto, o número de séries com *follow-up* prolongado é limitado³.

Nos doentes submetidos a excisão broncoscópica, deve manter-se vigilância apertada com ecoendoscopia endobrônquica dentro de seis semanas após o procedimento, e posteriormente de seis em seis meses nos primeiros dois anos, seguidos de vigilância anual⁸.

Aos doentes com SC recomenda-se a realização anual de avaliação clínica dos sinais e sintomas de doença valvular cardíaca e determinação de *N-terminal pro b-type natriuretic peptide* (NT-pro-BPN)¹³.

Não há evidência de que os doentes com tumores metastáticos funcionantes tenham pior prognóstico do que os não funcionantes¹⁵.

O QUE HÁ DE NOVO EM RELAÇÃO AOS CARCINOIDES BRÔNQUICOS?

Vários ensaios clínicos para testar novos medicamentos já com resultados de fase III foram publicados, como é o caso do ensaio clínico de fase III TELESTAR que avaliou etil-telotristat (inibidor de hidroxilase de triptofano) vs. placebo em 135 doentes com síndrome carcinoide e mais de quatro movimentos intestinais por dia, apesar de estarem a fazer somatostatina, e concluiu que diminuía a frequência dos movimentos peristálticos nos doentes com síndrome carcinoide¹⁷. Alguns ensaios em várias fases ainda a aguardar resultados incluem: NCT01595009 (fármaco estudado: everolimus); NCT02588170 (fármaco estudado: sulfatinib); SPINET (fármaco estudado: lanreótido autogel); NCT01466036

(fármaco estudado: cabozantinib); NCT01253161 (fármaco estudado: pasireótido); ATLANT (fármaco estudado: lanreótido autogel+temozolamida); NCT02259725 (fármaco estudado: regorafenib); NCT02575300 (fármaco estudado: ibrutinib)⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti. Neuroendocrine Bronchial and Thymic Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(7):120-3.
2. Korse CM, Taal BG, Groot CA, Bakker RH, Bonfrer MG. Chromogranin-A and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: An Excellent Pair of Biomarkers for Diagnostics in Patients With Neuroendocrine Tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27:4293-9.
3. Connolly HM. Carcinoid heart disease. 2017;UpToDate;Nov 08.
4. Strosberg JR. Clinical characteristics of carcinoid tumors. 2017;UpToDate;May 24.
5. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals Oncol*. 2015;26(8):1604-20.
6. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease. *J Thoracic Oncol*. 2016; 12:425-36.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Small Cell Lung Cancer, version 2.2017, NCCN.org.
8. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Tratamento de Tumores Neuroendócrinos do Pulmão. Norma 027/2013.
9. Thomas CF, Jett JR, Strosberg JR. Bronchial neuroendocrine (carcinoid) tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis, and staging. 2017;UpToDate;Dec 22.
10. Strosberg JR. Diagnosis of the carcinoid syndrome and the tumor localization. 2017;UpToDate;Aug 15.
11. Sotomayor R. Outros tumores broncopulmonares. In *Atlas de Pneumologia* (vol. III). Luis AS, Sotomayor R (eds.), Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Lisboa. 2010;1307-14.
12. Strosberg JR. Staging, treatment, and posttreatment surveillance of non-metastatic well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors. 2017;UpToDate;Mar 28.
13. Strosberg JR. Clinical features of the carcinoid syndrome. 2017;UpToDate;Jul 21.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Neuroendocrine Tumors, version 2.2017, NCCN.org.
15. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1855-64.
16. Thomas CF, Jett JR, Strosberg JR. Bronchial neuroendocrine (carcinoid) tumors: Treatment and prognosis. 2017;UpToDate;Feb 26.
17. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol*. 2016;35:14-23.