

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. XIII, N.º 2; 2016

PÁGINA DA DIREÇÃO

ARTIGOS DE REVISÃO

**O cancro do pulmão em contexto de doença crónica
– DPOC e cancro do pulmão**

M.ª Manuel Figueiredo

Vírus de imunodeficiência humana e cancro do pulmão

Margarida Felizardo

ACTIVIDADES DO GECP

**7.º Congresso Português do Cancro do Pulmão
– Programa**

Resumos dos Posters

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão



Diretora

Dr.^a Lourdes Barradas

Corpo Redatorial

Dr. Fernando Barata
Dr.^a Teresa Almodôvar
Dr.^a Ana Barroso
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Dr. Paulo Costa

Conselho Científico

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

Direcção do GECP

Dr. Fernando Barata
Presidente
Dr.^a Teresa Almodôvar
Secretária
Dr.^a Ana Barroso
Tesoureira
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Vogal
Dr. Paulo Costa
Vogal



Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 13. Número 2, 2016

Página da direção..... 5

Artigos de Revisão

DPOC e cancro do pulmão..... 9
M.^a Manuel Figueiredo

Vírus de imunodeficiência humana e cancro do pulmão... 19
Margarida Felizardo

Atividades do GECP

7.º Congresso Português do Cancro do Pulmão
– Programa 26

Resumos dos Posters..... 29



7.º Congresso Português do Cancro do Pulmão

Depois de décadas duma lenta evolução no tratamento do cancro do pulmão, os últimos anos caracterizam-se por importantes avanços e inovação nesta área.

As novas terapêuticas ajustadas às várias fases da doença oncológica torácica serão um dos temas mais abordados no 7º Congresso Português do Cancro do Pulmão. A Imunoterapia, as novas terapêuticas alvo, os novos biomarcadores na prática multidisciplinar serão amplamente abordadas em excelentes mesas redondas preparadas para todos os que estarão em Coimbra de 13 a 15 de Outubro de 2016.

Todos nos conhecemos, partilhamos as novas ideias e conceitos, seguimos as mesmas orientações terapêuticas. Somos colegas da Pneumologia, Oncologia, Radio-oncologia, Patologia, Imagiologia, Biologia Molecular. Para todos reservámos um tempo de aquisição de saber e consolidação de conceitos.

Como em reuniões anteriores, estarão entre nós, partilhando a sua experiência, colegas de Espanha, Reino Unido ou Itália. Como em reuniões anteriores ouviremos dos nossos colegas nacionais, temas tão apelativos e atuais como a real incidência e mortalidade desta patologia, da importância da cessação tabágica e o ponto de situação do rastreio.

Todos queremos tornar esta patologia uma doença crónica controlada. Para esse objetivo a cirurgia torácica abordará das novas abordagens torácicas, o seu contributo no controlo da doença oligometastática e o papel atual da terapêutica neoadjuvante e adjuvante. A radio-oncologia partilhará dos avanços deste tratamento nas várias fases da doença oncológica torácica para os vários tipos de tumores.

O novo estadiamento e a nova classificação dos adenocarcinomas serão objeto de uma abordagem por colegas, referências mundiais nesta área. Falaremos ainda dos tão importantes cuidados de suporte e terminaremos com um amplo debate entre vários colegas das mais variadas áreas do país sobre os cuidados na prática clínica diária.

Como em reuniões anteriores teremos a presença dinâmica e ousada dos colegas mais novos, com as suas apresentações, fruto do muito bom trabalho realizado entre nós. Múltiplos temas transversais a toda esta patologia serão abordados em arrojados simpósios satélites.

Em nome da Direção e do Conselho Científico do GECP, vai valer a pena estar neste congresso.

Fernando Barata
Presidente do GECP

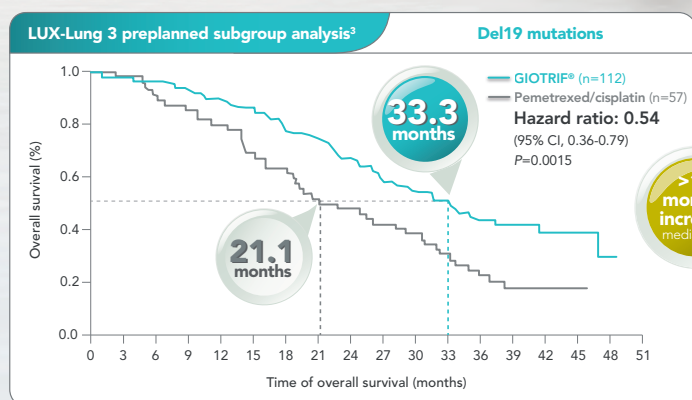


Think Del19 Think GIOTRIF

When the diagnosis is EGFR M+ metastatic NSCLC...

Do you identify Del19 mutations?

Treat with GIOTRIF



- Significantly prolonged overall survival of more than 1 year in comparison with chemotherapy in del19 mutation positive EGFR TKI naive lung cancer patients
- 46% reduction in relative risk of death in del19 patients (HR 0.54, 95% CI 0.36–0.79, P=0.0015)
- OS in ITT population (N=345) was 28.2 and 28.2 months for GIOTRIF® vs pemetrexed/cisplatin (HR 0.88, 95% CI 0.66–1.17, P=0.39)
- OS in L858R patients was 27.6 and 40.3 months for GIOTRIF® vs pemetrexed/cisplatin (HR 1.30, 95% CI 0.80–2.11, P=0.29)

GIOTRIF® (afatinib) as monotherapy is indicated for the treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) TKI- naive adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s).

1. Sequist LV et al. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334.
2. Wu et al. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):213-22.
3. Yang JC et al. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51.

* Based on results from 2 separate clinical trials (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6) in which afatinib was compared to pemetrexed-cisplatin or gemcitabine-cisplatin respectively. Overall Survival was a secondary endpoint and the analysis in del19 and L858R mutations was prespecified.

Informações essenciais compatíveis com o RCM de Giotrif

Giotrif comprimidos revestidos por película (20, 30, 40 e 50 mg) **Composição:** Giotrif 20 mg: 20mg de afatinib/comprimido; 118mg de lactose/comprimido. Giotrif 30 mg: 30mg de afatinib/comprimido; 176mg de lactose/comprimido. Giotrif 40 mg: 40mg de afatinib/comprimido; 235mg de lactose/comprimido. Giotrif 50 mg: 50mg de afatinib/comprimido; 294mg de lactose/comprimido. **Indicações terapêuticas:** Giotrif está indicado, em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos sem exposição prévia a TKI do Recetor do Fator de Crescimento da Epiderme (EGFR) com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutação(ões) ativadora(s) do EGFR. **Posologia e modo de administração:** Antes do início da terapêutica com Giotrif deve... *Continua na página seguinte*

NEW
GIOTRIF®
(afatinib) tablets
RAISING EXPECTATIONS

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

**Boehringer
Ingelheim**

Informações essenciais compatíveis com o RCM de Giotrif

Giotrif comprimidos revestidos por película (20, 30, 40 e 50 mg)

Composição: **Giotrif 20 mg:** 20mg de afatinib/comprimido; 118mg de lactose/comprimido. **Giotrif 30 mg:** 30mg de afatinib/comprimido; 176mg de lactose/comprimido. **Giotrif 40 mg:** 40mg de afatinib/comprimido; 235mg de lactose/comprimido. **Giotrif 50 mg:** 50mg de afatinib/comprimido; 294mg de lactose/comprimido.

Indicações terapêuticas: Giotrif está indicado, em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos sem exposição prévia a TKI do Receptor do Fator de Crescimento da Epiderme (EGFR) com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutação(ões) ativadora(s) do EGFR.

Posologia e modo de administração: Antes do início da terapêutica com Giotrif deve identificar-se qual o estado da mutação do EGFR.

Posologia: a dose recomendada é 40 mg/1xdia. Tomar sem alimentos. Não consumir alimentos durante pelo menos 3 horas antes e 1 hora após a toma. O tratamento com Giotrif deve ser continuado até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente.

Aumento de dose: Pode ser considerado um aumento de dose até um máximo de 50 mg/dia em doentes que toleram uma dose de 40 mg/dia (ou seja, ausência de diarreia, erupção cutânea, estomatite e outras reações adversas com grau CTCAE > 1) nas primeiras 3 semanas. A dose não deve ser aumentada em qualquer doente que tenha feito anteriormente uma redução de dose. A dose diária máxima é 50 mg.

Ajuste de dose em caso de reações adversas: Reações adversas sintomáticas (p. ex. diarreia grave/persistente ou reações adversas cutâneas) podem ser controladas com sucesso pela interrupção do tratamento e por reduções de dose ou pela descontinuação do tratamento com Giotrif de acordo com a seguinte tabela:

CTCAE ^a Reações adversas	Dosagem recomendada	
Grau 1 ou Grau 2	Sem interrupção ^b	Sem ajuste de dose
Grau 2 (prolongada ^c ou intolerável) ou Grau > 3	Interromper até Grau 0/1 ^b	Retomar com redução de dose em decréscimos de 10 mg ^d

^a Critérios de Terminologia Comum para Efeitos Adversos do National Cancer Institute (NCI) / ^b Em caso de diarreia devem ser imediatamente tomados medicamentos antidiarreicos (p. ex. loperamida) e em situações de diarreia persistente, a toma destes medicamentos deve ser continuada até cessarem os movimentos de evacuação. / ^c > 48 horas de diarreia e/ou > 7 dias de erupção cutânea / ^d Se o doente não consegue tolerar 20 mg/dia, deve ser considerada a descontinuação permanente do Giotrif

Se o doente desenvolver sintomas respiratórios agudos ou o agravamento destes sintomas, deve ponderar-se a possibilidade de Doença Pulmonar Intersticial (DPI), e neste caso, o tratamento deve ser interrompido enquanto a avaliação estiver pendente. Se for diagnosticada DPI, o Giotrif deve ser descontinuado e deve iniciar-se tratamento adequado.

Omissão de dose: Se for esquecida uma dose, esta deve ser tomada no mesmo dia, assim que o doente se lembrar. Contudo, se faltarem até 8 horas para a toma da dose seguinte, então a dose anterior que foi esquecida já não deve ser tomada.

Utilização de inibidores da glicoproteína-P (gp-P): Caso seja necessário tomar inibidores da gp-P, estes devem ser administrados em doses escalonadas, isto é, a dose do inibidor da gp-P deve ser tomada o mais afastada possível da dose do Giotrif. Ou seja, preferencialmente 6 horas (para inibidores da gp-P tomados duas vezes ao dia) ou 12 horas (para inibidores da gp-P tomados uma vez ao dia) afastadas da toma do Giotrif.

Doentes com compromisso renal: Não são necessários ajustes na dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. O tratamento em doentes com função renal gravemente comprometida (clearance da creatinina < 30 mL/min) não é recomendado.

Doentes com compromisso hepático: Não são necessários ajustes na dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. O tratamento em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) não é recomendado.

População pediátrica: Não recomendado em crianças ou adolescentes.

Modo de administração: Uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Se não for possível engolir os comprimidos inteiros, estes podem ser dispersos em aproximadamente 100ml de água potável sem gás. Não utilizar quaisquer outros líquidos. O comprimido deve ser colocado na água sem ser esmagado e ser agitado ocasionalmente durante 15 minutos até que se divida em partículas muito pequenas. A dispersão deve ser tomada imediatamente. O copo deve ser lavado com aproximadamente 100ml de água, os quais deverão também ser tomados. A dispersão também pode ser administrada através de um tubo gástrico.

Contra-indicações: Hipersensibilidade ao afatinib ou a qualquer um dos excipientes do medicamento.

Advertências e precauções especiais de utilização: **Diarreia:** A diarreia ocorre normalmente nas duas primeiras semanas de tratamento. A diarreia de grau 3 ocorre mais frequentemente nas primeiras 6 semanas de tratamento. O tratamento proativo da diarreia, incluindo hidratação adequada combinada com medicamentos antidiarreicos, especialmente nas primeiras 6 semanas de tratamento, é importante e deve ser iniciado aos primeiros sinais de diarreia. Devem ser utilizados medicamentos antidiarreicos (p. ex. loperamida) e, se necessário, a sua dose deve ser aumentada para a dose recomendada mais elevada. Os doentes devem ter medicamentos antidiarreicos imediatamente disponíveis, para que o tratamento possa ser iniciado aos primeiros sinais de diarreia, devendo ser continuado até que os movimentos de evacuação cessem por um período de 12 horas. Doentes com diarreia grave podem requerer a interrupção e redução de dose ou a descontinuação da terapêutica com Giotrif. Doentes que fiquem desidratados podem requerer a administração intravenosa de eletrólitos e fluidos. **Efeitos adversos cutâneos:** Geralmente, a erupção cutânea manifesta-se como erupção cutânea eritematosa e acneiforme ligeira a moderada,

a qual pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. Nos doentes que têm exposição ao sol, é aconselhável o uso de vestuário de proteção e de protetor solar. A intervenção precoce em reações dermatológicas (p. ex. com emolientes, antibióticos) pode facilitar a continuação do tratamento com Giotrif. Doentes com reações cutâneas graves podem também requerer a interrupção temporária da terapêutica, redução de dose, intervenção terapêutica adicional e encaminhamento para um especialista com conhecimento na gestão destes efeitos dermatológicos. O tratamento com este medicamento deve ser interrompido ou descontinuado se o doente desenvolver condições graves de vesículas, bolhas ou esfoliação. **Género feminino, baixo peso corporal e compromisso renal subjacente:** doentes do sexo feminino, com baixo peso corporal ou com compromisso renal subjacente podem ter risco aumentado para desenvolver reações adversas, em particular diarreia, erupção cutânea/acne e estomatite. É recomendada uma monitorização intensa nestes doentes. **Doença Pulmonar Intersticial (DPI):** De modo a excluir a DPI, deve ser feita uma avaliação cuidadosa de todos os doentes com início agudo e/ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares (dispneia, tosse, febre). O tratamento com este medicamento deve ser interrompido até à investigação destes sintomas. Se for diagnosticada DPI, o Giotrif deve ser permanentemente descontinuado e deve iniciar-se tratamento adequado. **Compromisso hepático grave:** É recomendada a avaliação periódica da função hepática em doentes com doença hepática pré-existente. Em doentes que sofram agravamento da função hepática, pode ser necessária a interrupção da dose. Em doentes que desenvolvam compromisso hepático grave durante a toma de Giotrif, o tratamento deve ser descontinuado. **Queratite:** Sintomas como inflamação ocular aguda ou agravamento de inflamação ocular, lacrimação, sensibilidade à luz, visão turva, dor ocular e/ou olho vermelho, devem ser imediatamente referenciados para um oftalmologista. Se for confirmado um diagnóstico de queratite ulcerativa, o tratamento deve ser interrompido ou descontinuado. Se for diagnosticada queratite, os benefícios e os riscos da continuação do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados. Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com história de queratite, queratite ulcerativa ou secura ocular grave. O uso de lentes de contacto é também um fator de risco para queratite e ulceração. **Função ventricular esquerda:** Em doentes com fatores de risco cardíacos e naqueles com condições que possam afetar a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), deve ser considerada monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE no início e durante o tratamento. Em doentes que desenvolvam sinais/sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, deve ser considerada monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE. Em doentes com fração de ejeção abaixo do limite inferior da normalidade, deve ser considerada uma consulta de cardiologia, bem como a interrupção ou descontinuação do tratamento. **Lactose:** Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Interações medicamentosas: **Inibidores da gp-P:** Fortes inibidores da gp-P (incluindo, mas não limitados a, ritonavir, ciclosporina A, cetoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamil, quinidina, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir e amiodarona) podem aumentar a exposição ao afatinib; recomenda-se que sejam usadas doses escalonadas, tal como indicado na secção "Posologia e modo de administração". **Indutores da gp-P:** Fortes indutores da gp-P (incluindo, mas não limitados a, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou erva de São João (*Hypericum perforatum*)) podem diminuir a exposição ao afatinib. **Interações com a BCRP:** O afatinib pode aumentar a biodisponibilidade de substratos da BCRP administrados oralmente (incluindo, mas não limitados a, rosuvastatina e sulfasalazina).

Gravidez e aleitamento: As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem em tratamento com Giotrif. Devem ser usados métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e, pelo menos, durante 1 mês após a última dose. Se for usado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto está a tomar ou após tomar o Giotrif, deve ser informada dos potenciais riscos para o feto. As mães devem ser aconselhadas a não amamentar enquanto estiverem a tomar este medicamento.

Efeitos indesejáveis: **Muito frequentes** (≥ 1/10): Paroníquia, Diminuição do apetite, Epistaxis, Diarreia, Estomatite, Erupção cutânea, Dermatite acneiforme, Prurido, Pele seca. **Frequentes** (≥ 1/100 a < 1/10): Cistite, Desidratação, Hipocaliémia, Disgeusia, Conjuntivite, Olho seco, Rinorreia, Dispepsia, Queilite, Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase, Síndrome de eritrodismetria palmoplantar, Espasmos musculares, Compromisso renal/ Falência renal, Pirexia, Diminuição de peso. **Pouco frequentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100): Queratite, Doença pulmonar intersticial.

julho 2015

Informações adicionais a incluir nos materiais promocionais:

Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita

Não participado

Para mais informações deverá contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no mercado: Boehringer Ingelheim Unipessoal, Lda., Av. de Pádua, nº11, 1800-294 Lisboa

NEW
GIOTRIF[®]
(afatinib) tablets
RAISING EXPECTATIONS

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer
Ingelheim

O cancro do pulmão em contexto de doença crónica

DPOC e cancro do pulmão

M.^a Manuel Figueiredo

Assistente Hospitalar Sénior de Pneumologia
Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães
maria.figueiredo59@gmail.com

RESUMO

Esta revisão bibliográfica evidencia a forte associação entre o cancro do pulmão (CP) e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), sendo estas doenças as causas principais de mortalidade associada ao tabagismo. Elas partilham não só o factor de risco principal que é a exposição ao fumo do cigarro, como também a susceptibilidade genética e alguns mecanismos da sua patogenese, destacando alguns autores o papel central da célula basal do epitélio respiratório. O impacto na saúde pública destas doenças justifica a necessidade de desenvolver programas de rastreio para o seu diagnóstico precoce e redução da mortalidade. A obstrução brônquica e o enfisema são fenótipos da DPOC e estão associados a risco elevado de CP. Foram desenvolvidos e validados scores de risco na DPOC (DPOC-LUCSS; DPOC-LUCSS-DLCO), para seleccionar a população a incluir no rastreio do CP. A inclusão de doentes com DPOC em programas de rastreio permite também a intervenção na cessação tabágica e no tratamento mais adequado da DPOC, o que poderá também contribuir para diminuir a mortalidade da DPOC.

Palavras chave: DPOC, enfisema, cancro do pulmão, tabagismo

ABSTRACT

This bibliographic review shows a strong link between lung cancer (LC) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with both diseases as the leading causes of mortality linked to smoking habits. They share not only the primary risk factor, which is the exposure to cigarette smoke, but also genetic susceptibility and some mechanisms of their pathogenesis: some authors highlight the central role of the respiratory epithelium's basal cell as a major factor for both diseases. Public health impact of these diseases warrants the need to develop screening programs for early diagnosis, and mortality reduction. Bronchial obstruction and emphysema are phenotypes of COPD that are linked to high risk of LC. Risk scores in COPD (COPD-LUCSS, COPD-LUCSS-DLCO) have been developed and validated, to select the population to be included in LC screening. The inclusion of COPD patients in screening programs for LC furthermore allows an intervention to quit smoking and appropriate treatment for COPD, which may also help to reduce COPD's mortality.

Keywords: COPD, emphysema, lung cancer, smoking

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e o cancro do pulmão (CP) têm um grande impacto na saúde pública pela sua prevalência, morbilidade e mortalidade. A mortalidade da DPOC e CP tem aumentado progressivamente em ambos os sexos no grupo de fumadores e ex-fumadores (Fig. 1).

A DPOC e o CP representam respectivamente 27% e 18 % das causas de morte associadas ao tabagismo.¹

Estima-se que em 2020 a DPOC seja a 3.^a causa de morte por doença crónica e em 2030 o CP seja a principal causa de morte por doença oncológica a nível mundial.^{1,3}

A maioria dos casos diagnosticados de CP estão em fase avançada da doença, o que contribui para a sua elevada mortalidade. A sobrevivência global depende do estadió da doença na altura do diagnóstico, variando de 50% estadió IA a 2% estadió IV.²

É por isso imperativo a comunidade médica focar-se no diagnóstico precoce.

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença caracterizada por uma limitação per-

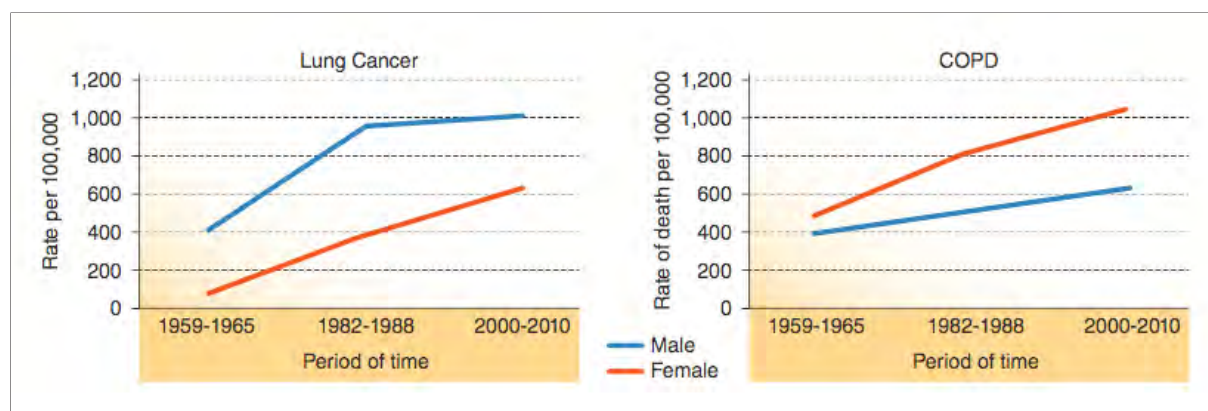
sistente e progressiva do débito aéreo resultante de uma resposta inflamatória crónica das vias aéreas e do pulmão, a partículas ou gases tóxicos.

A espirometria é essencial para o diagnóstico da DPOC (FEV₁/CFV < 70% pós broncodilatação). A gravidade da obstrução das vias aéreas é avaliada segundo os critérios GOLD, em quatro níveis de acordo com o FEV₁: GOLD I (ligeiro, FEV₁ > 80%), GOLD II (moderado, FEV₁ > 50% < 80%), GOLD III (grave, FEV₁ > 30% < 50%) e GOLD IV (muito grave, FEV₁ < 30%).

A DPOC está sub diagnosticada mas estima-se que 10% da população mundial tem pelo menos DPOC moderada a grave.⁴ Em Portugal a prevalência estimada da DPOC é de 14%.⁵

Estas duas doenças, a DPOC e o CP, têm em comum os factores de risco, a predisposição genética e a variabilidade de fenótipos.

A forte evidência da associação entre a DPOC e o CP torna provável a existência de mecanismos comuns na sua patogenia, interrogando-se alguns autores se serão duas doenças ou duas manifestações da mesma doença tendo como denominadores comuns a predisposição genéti-



Adaptado de Thun MJ, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States, N Engl J Med. 2013³

Figura 1. A mortalidade do cancro do pulmão e da DPOC, ao longo de varias décadas em fumadores e ex-fumadores.

ca, a exposição ao fumo de tabaco e/ou ambientes poluídos, ou a infeções bacterianas.

A exposição ao fumo do cigarro origina uma inflamação crónica, mecanismos de lesão e reparação pulmonar, assim como alterações da célula basal do epitélio respiratório, que poderão estar na origem da DPOC e do CP. Apenas 20% e 15 % dos fumadores desenvolvem respectivamente DPOC e CP, o que indica existir uma predisposição genética para o desenvolvimento destas doenças.⁶

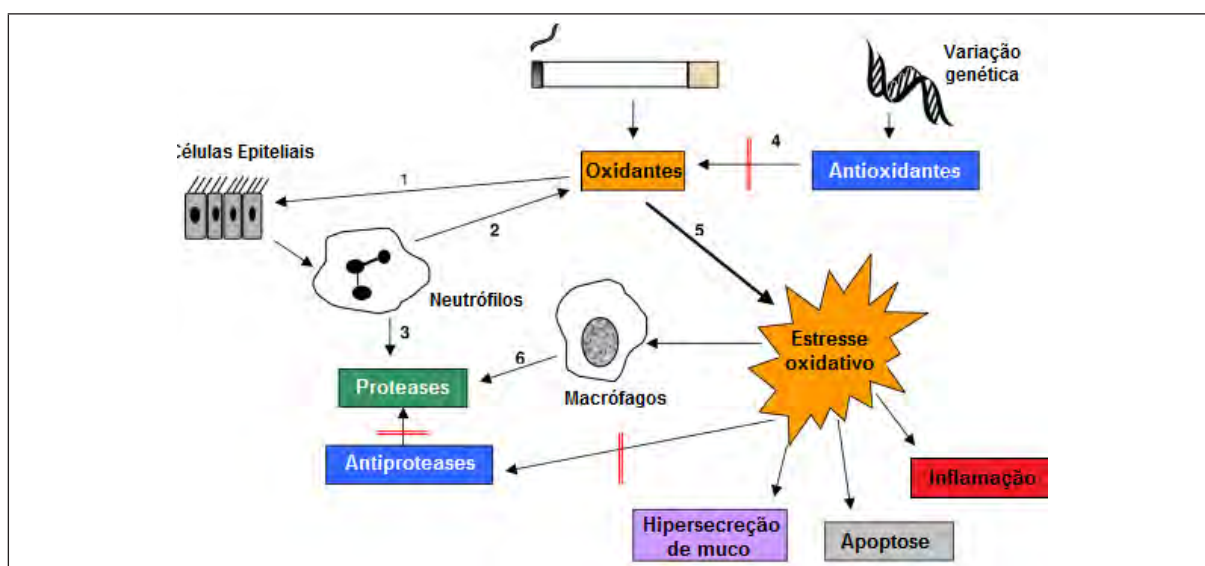
Os doentes com DPOC e enfisema apresentam risco elevado de desenvolver CP e reduzem a sobrevivência no cancro do pulmão.^{7,8}

Para melhorar a seleção da população a ser rastreada para o CP foram desenvolvidos *scores* de risco que incluem a existência de enfisema, com o objectivo de a menor custos obter melhores resultados na redução da mortalidade.

FISIOPATOLOGIA E MECANISMOS

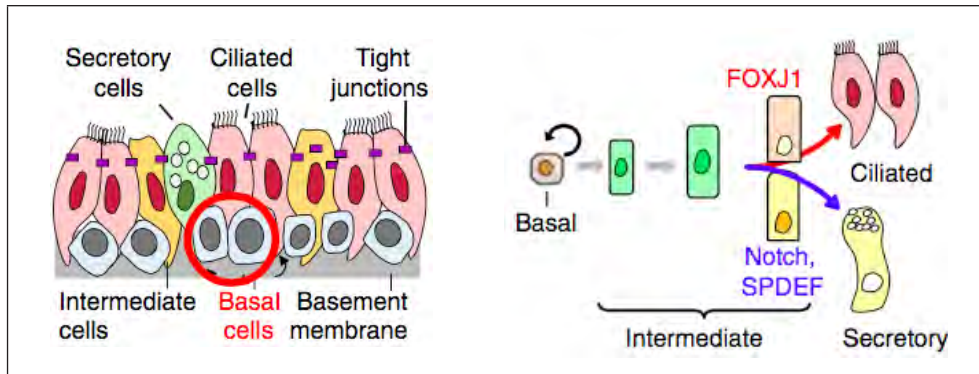
O fumo do cigarro provoca lesão das estruturas pulmonares diretamente e através de fenómenos inflamatórios crónicos (Fig. 2), levando a alterações das vias aéreas e do parênquima pulmonar. Estas alterações traduzem-se na clínica, como bronquite, obstrução brônquica e enfisema, sendo considerado os dois últimos fenótipos da DPOC.

Atualmente considera-se também que a agressão do fumo de cigarro desencadeia alterações na biologia da célula progenitora da população celular do epitélio respiratório, isto é da célula basal do epitélio das vias aéreas. Esta célula tem a capacidade de se regenerar e de se diferenciar através das células intermédias, nas células ciliadas e secretoras, que se encontram



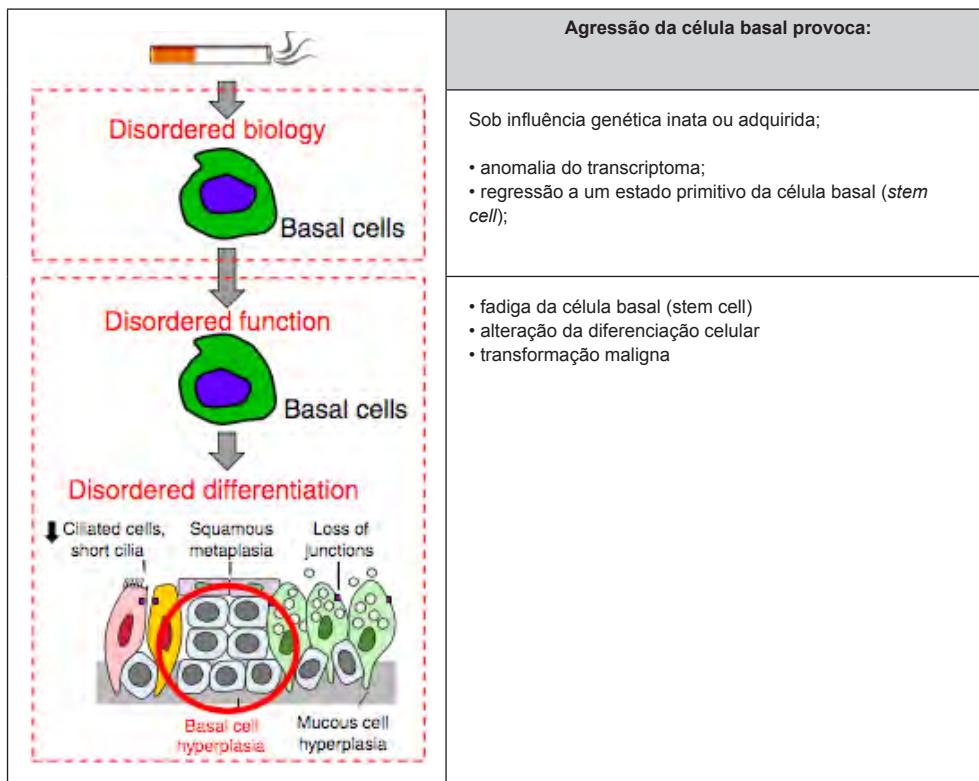
Adaptado de *Role of oxidative stress & transient receptor potential in chronic obstructive pulmonary disease*, HYPERLINK "http://www.ijmr.org.in/searchresult.asp?search=&author=Protiti+Bose&journal=Y&but_search=Search&entries=10&pg=1&s=0" Protiti Bose et al, Indian J. Med Research, | 142 : 3; 245-260, 2015

Figura 2. Esquema simplificado do processo inflamatório desencadeado pelo fumo do cigarro, com a interação entre as várias células inflamatórias a promoverem a ampliação do stress oxidativo, que origina a inflamação, a hipersecreção de muco e a apoptose.



Ronaldl G. Cristal, Am J Respir Crit Care Med Vol 190, 12, pp 1355–1362, Dec 15, 2014

Figura 3. Epitélio respiratório normal. Diferenciação das células basais nas células secretoras e células ciliadas.



Ronaldl G. Cristal, Am J Respir Crit Care Med Vol 190, Iss 12, pp 1355–1362, Dec 15, 2014

Figura 4. Anomalias da biologia, função e diferenciação do epitélio respiratório devido ao fumo do cigarro.

ligadas pelas “*tighjunctions*” e formam a barreira de defesa da mucosa das vias aéreas.¹⁰

A diferenciação em células ciliadas e secretoras, através de fatores transcritores e reguladores (FoxJ1, SPDEF), (Fig. 3) é influenciada pelo genoma mas também pelo microambiente, que pode alterar a normal diferenciação do epitélio respiratório. Nos fumadores encontramos, por este motivo, vários fenótipos histológicos no epitélio respiratório.^{11,12}

Na DPOC a primeira alteração é a hiperplasia das células basais a que se seguirá a perda de células ciliadas ou células com cílios mais curtos, a hiperplasia das células secretoras, a metaplasia escamosa e a perda das “*tighjunctions*”. Deste modo a barreira epitelial torna-se mais susceptível à inflamação e a infecções de agentes microbianos que colonizam a mucosa das vias aéreas, contribuindo para a progressão da DPOC (Fig. 4).

A interação da célula basal com o microambiente cria um ambiente pró-inflamatório também ele importante na patogénese da DPOC.¹⁰

A continuação da agressão pelo fumo do ci-

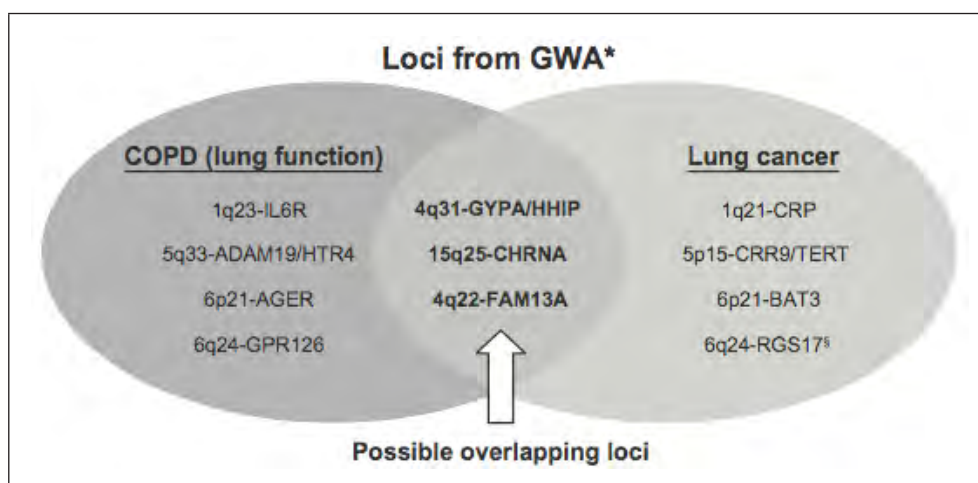
garro nas células basais promoverá a sua transformação maligna através do surgimento de mutações do DNA celular, da perda de integridade da barreira epitelial, que permite a translocação de elementos bacterianos para o tecido pulmonar, desencadeando não só a inflamação como, também, a proliferação celular, representando um *link* entre a DPOC e o CP.¹³

Segundo alguns autores a célula basal é central na patogénese das doenças associadas ao tabagismo (DPOC e CP).¹⁰

PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

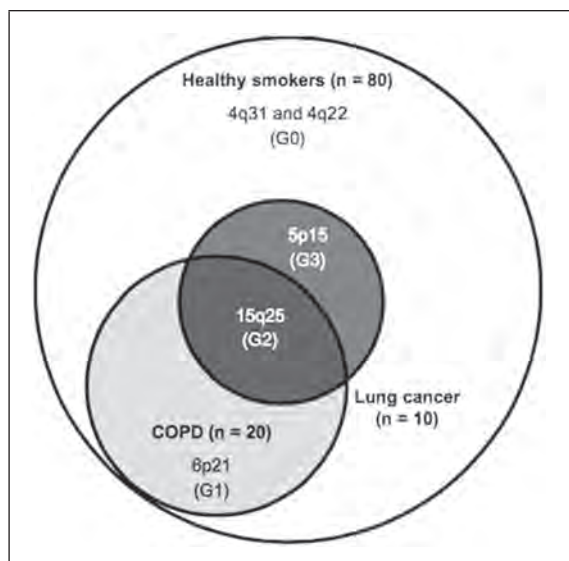
Nos fumadores apenas 10 a 20% desenvolvem DPOC e 10 a 15 % dos doentes com CP nunca fumaram, o que pode ser explicado pela predisposição genética individual inata ou adquirida.

Estudos genómicos (GWA- *Genome-Wide Association studies*) identificaram regiões cromossómicas (Fig. 5) (*loci*) 15q25 (IREB2) e 4q22 (FA-



Adaptado de R.Young, et al. *Genetic evidence linking lung cancer and COPD: a new perspective*; The Application of Clinical Genetics 2011;4 99-111

Figura 5. Loci cromossómicos associados à DPOC (função pulmonar) e CP com possível sobreposição.



Adaptado de R. Young, *Genetic evidence linking lung cancer and COPD: a new perspective*; *The Application of Clinical Genetics* 2011;4 99-111

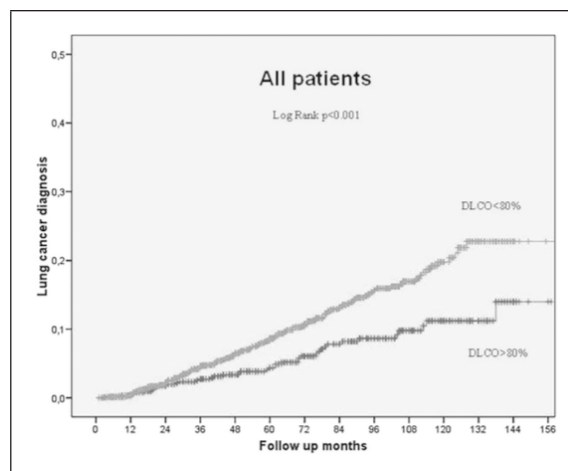
Figura 6. Loci associados a fenótipos de resistência (G0) e de susceptibilidade à DPOC (G1), ao CP (G3) e a ambos (G2).

M13A) associadas ao CP e à DPOC. As variantes de IREB2 contribuem para o maior risco de CP e a FAM13A a maior susceptibilidade para a DPOC.^{6,14}

Na população de fumadores podemos ter fenótipos resistentes ou susceptíveis para a DPOC, para o CP ou para ambos, consoante os locais cromossómicos (*loci*) (Fig 6).

ASSOCIAÇÃO DPOC – CANCRO DO PULMÃO

A importância da DPOC no cancro do pulmão é evidente não só por uma prevalência elevada da DPOC (40 a 70%) no CP, mas também pela DPOC (GOLD I e GOLD II) e o enfisema (DLCO<80%) (Fig. 7) serem fatores de risco independentes para o cancro do pulmão.



Adaptado de J. P. Torres, *Lung cancer in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *Am J Respir Crit Care med* 184, 913-919, 2011

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier mostra o diagnóstico de cancro do pulmão em dois grupos de doentes com a capacidade de difusão (DLCO) >80% e < 80% do valor teórico.

A importância do enfisema foi também evidenciada em não fumadores, no estudo prospectivo de uma população de 500.000 não fumadores, seguidos durante 20 anos (1982-2002) que mostrou uma associação significativa da mortalidade por CP, ao enfisema pulmonar.¹⁸

O CP é uma das principais causas de morte na DPOC¹⁶, assim como o enfisema e a DPOC são fatores de mau prognóstico no CP.⁸

RASTREIO DO CP NA DPOC

O estudo *NLST (Nacional Lung Screening Trial)* mostrou uma redução de 20% de mortalidade por cancro do pulmão, numa população previamente selecionada e rastreada com TAC do tórax de baixa dose (LDCT).¹⁹

Os resultados deste estudo foram evidência suficiente para algumas sociedades científicas

recomendarem atualmente o rastreio do cancro do pulmão numa população seleccionada, idade entre 55 e 74 anos, fumador ou ex-fumador há menos de 15 anos, carga tabágica superior a 30 UMA, (*critérios NLST*).

Contudo estes critérios podem não ter a sensibilidade suficiente para detectar o cancro do pulmão.¹⁷ Nalguns *cohorts* representativos de doentes com cancro do pulmão, 50% não apresentavam os critérios NLST.

A escolha da população de risco é essencial para o sucesso de um programa de rastreio. A elevada probabilidade de cancro do pulmão na DPOC, leva a incluir estes doentes como população de alto risco.

A inclusão de doentes com obstrução brônquica no programa de rastreio anual com TAC do tórax de baixa dose, mesmo nas fases precoces (GOLD I e II), mostrou redução de mortalidade.²⁰

O enfisema é um factor de risco independente para o CP, ainda que não haja obstrução brônquica. Nos não fumadores o risco é seis vezes superior quando comparados com não fumadores sem enfisema.²¹

Torres e al²² desenvolveram e validaram um *score* de risco para os doentes com DPOC (COPD – LUCSS). As variáveis incluídas no *score* são o

Tabela 1. COPD-LUCSS

	pontos
IMC <25	1
> 60 UMA	2
> 60 anos	3
Enfisema radiológico	4
Total	10

IMC – índice de massa corporal; COPD-LUCSS = chronic obstructive pulmonary disease – lung cancer screening score

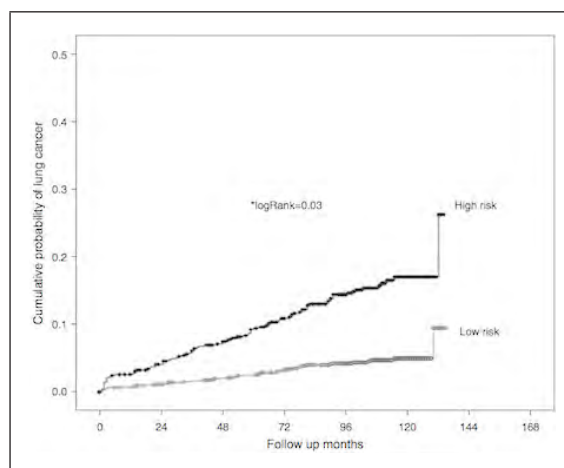
Adaptado de Torres JP et al. *Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score*. Am J Respir Crit Care Med, 191, 2015

índice de massa corporal inferior a 25, a carga tabágica superior a 60 UMA, a idade superior a 60 anos e a presença de enfisema na TAC de baixa dose (LDCT) (Tabela 1).

Foi possível agrupar os doentes em duas categorias de risco de acordo com a soma da pontuação: baixo risco (0 – 6) e alto risco (7-10).

Os doentes com DPOC com pontuação de 7 – 10 apresentavam um risco três vezes mais elevado de CP, quando comparado com os do grupo de baixo risco (Fig 8).²²

Neste trabalho foram avaliados doentes com DPOC ligeira a moderada e a presença de enfisema foi determinada por avaliação qualitativa de TAC de baixa dose (LDCT), em virtude da população estudada pertencer a dois programas de rastreio de CP, *Pittsburg Lung screening Study* (PLUSS) e *Pamplona International Early Lung Cancer Detection Program* (P-IELCAP).



Adaptado de Torres JP, et al. *Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score*. Am J Respir. Crit Care Med, 191, 2015

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier mostra o risco de cancro do pulmão no grupo de baixo e alto risco. O score de alto risco (COPD-LUCSS 7 -10) tem maior probabilidade de CP, do que o de baixo risco (0-6).

A presença ou ausência de enfisema poderá ser avaliada pela determinação da capacidade de difusão do CO, exame mais simples e económico para inclusão num programa de rastreio. Como na prática clínica os doentes com DPOC não fazem TAC torácico por rotina, estes mesmos autores propuseram uma versão modificada usando a capacidade de difusão do CO para avaliar o enfisema, em substituição da TAC de baixa dose (COPD-LUCSS-DLCO).

Tabela 2. COPD-LUCSS-DLCO

	pontos
IMC < 25	1,5
> 60 UMA	1
> 60 anos	2,5
DLCO < 80 %	3
TOTAL	8

DLCO, difusão pulmonar do monóxido de carbono; Torres JP e tal, *Identification of COPD patients at high risk for lung cancer mortality using the COPD-LUCSS-DLCO*. *Chest*, 194, 2016;

Neste *score* modificado para a DPOC o grupo de alto risco (3,5-8) tem um risco 2,4 vezes superior de morte por cancro do pulmão, quando comparado com o de baixo risco (0-3).²³

No entanto não está provado que os doentes com DPOC com *score* de baixo risco não devam ser rastreados. Sugere-se que o deverão fazer com menos frequência, reduzindo os custos do rastreio.

CONCLUSÕES

O CP deverá ser considerado no contexto da doença pulmonar obstrutiva crónica, pela forte as-

sociação entre estas duas patologias, que são também as causas principais de morte por tabagismo.

Está demonstrada a partilha de genes e de alguns mecanismos responsáveis pela génese destas duas doenças.

A DPOC e o enfisema são fatores de risco importantes para o Cancro do Pulmão, com impacto na sua incidência e mortalidade.

Existe alguma evidência para o rastreio de CP com LDCT (TAC de baixa dose) em doentes com DPOC, o que justifica a inclusão destes nos programas de rastreio de CP.

Os *score* de risco COPD-LUCSS e COPD-LUSS-DLCO poderão ser úteis para selecionar a população a incluir nos programas de rastreio, aumentando a possibilidade de diagnóstico e a diminuição da mortalidade a custos mais reduzidos.

Para além de melhorar o diagnóstico precoce do CP, os doentes com DPOC incluídos nos programas de rastreio podem também beneficiar de intervenções para a cessação tabágica²⁵, que comprovaram ter mais sucesso nas populações rastreadas, melhorar a caracterização e o tratamento da doença.

Finalmente, nos programas de rastreio a utilização da espirometria, exame simples e económico, poderá ser uma oportunidade para reduzir o subdiagnóstico da DPOC, iniciar uma intervenção precoce, diminuindo assim a sua morbilidade e mortalidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*; 3: e 442, 2006.
2. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography, *Eur Respir J*. 44:217-38. 2014.

3. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States, *N Engl J Med.*; 368:351-64, 2013.
4. Buist *et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study, *Lancet* 370:741-50, 2007.
5. C. Barbara *et al.* Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal, *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 19 96-105, 2013.
6. R. Young *et al* Genetic evidence linking lung cancer and COPD: a new perspective, *The Application of Clinical Genetics*: 499-111, 2011.
7. J.P. Torres *et al*, Lung cancer in patients with Chronic Obstrutive Pulmonary Disease, *Am J. Respir Crit Care med* 184, 913-919, 2011.
8. Yong-Hua Gao, *et al*, Impact of COPD and emphysema on survival of patients with lung cancer: meta-analysis of observational studies, *Respirology* 21, Feb; 21(2):269-79, 2016.
9. J. Torres *et al*, Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung cancer Screening Score, *Am. J. Resp Crit Care Med*, 191: 285-91, 2015.
10. Ronald G. Cristal, Airways Basal cells, the smoking gun of chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Res Crit Care Med*, 190, 1355-1362, 2014.
11. Harvey BG, Modification of gene expression of the small airway epithelium in response to cigarette smoking, *J Mol Med (Berl)*; 85:39-53, 2007.
12. Tilley AE, *et al.* Biologic phenotyping of the human small airway epithelial response to cigarette smoking. *PLoS ONE*; 6:e22798, 2011.
13. C. Jungnickel *et al*, Cigarette smoke-induced disruption of pulmonary barrier and bacterial translocation drive-tumor- associated inflammation and growth, *Am J Physiol lung cell Mol Physiol*, 309, 2015.
14. ZioKowsKa -SuchaneK,I *et al*, Susceptibility loci in lung cancer in COPD: association of IREB2 e FAM13A with pulmonar diseases, *Sci.Rep.*5, 13502, 2015.
15. Young *et al*, COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history; *Eur Resp. J.*, 34; 380-6, 2009.
16. Miguel D *et al*, Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Resp Crit Care Med*, vol. 186, Jul 15,155-161, 2012.
17. Wang Y, Midthun DE, Wampfler JA, *et al.* Trends in the proportion of patients with lung cancer meeting screening criteria. *JAMA*; 313: 853-5, 2015.
18. Michelle T, *et al*, Chronic Obstrutive Pulmonary Disease is associated with lung cancer Mortality in a prospective study of never smokers, *Am R J Respir Crit Care Med*, vol 176, 285 -90, 2007.
19. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle Dr, Adams AM, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365, 395-409, 2011.
20. Torres JP, Casanova C, Marín JM, *et al.* Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med*, 107, 702-7, 2013.
21. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, *et al.* CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. *Lung Cancer*, 88, 42-7, 2015.
22. Torres JP, *et al.* Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*, 191, 285-91, 2015.
23. Torres JP, Marín JM, Casanova C, *et al.* Identification of COPD patients at high risk for lung cancer mortality using the COPD-LUCSS-DLCO. *Chest*, 194, 936-42, 2016;
24. Sanchez-Salcedo P, *et al.* Lung Cancer Screening: Fourteen Year Experience of the Pamplona Early Detection Program (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol.* 51:169-76. 2015.
25. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, *et al.* Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening program. *Thorax* 69:574-9, 2014.



Vírus de imunodeficiência humana e cancro do pulmão

Human immunodeficiency virus and lung cancer

Margarida Felizardo

Pneumologista no Hospital Beatriz Ângelo
margaridafelizardo@yahoo.com

RESUMO

O cancro do pulmão é o cancro não definidor de SIDA mais prevalente em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida na era do tratamento antirretroviral combinado. O risco de cancro do pulmão é duas a sete vezes superior em pessoas com Vírus da Imunodeficiência Humana. O adenocarcinoma é o subtipo mais comum. Dada a interação farmacológica difícil destas duas patologias, estes doentes devem ser abordados de uma forma multidisciplinar.

Palavras chave: cancro, pulmão, VIH

ABSTRACT

Lung cancer is the most prevalent non-AIDS-defining cancer in the combination antiretroviral treatment era. The cancer risk is two-seven times greater in Human Immunodeficiency Virus -infected persons, even when adjusting for smoking habits. Adenocarcinoma is the most common subtype. Since drug interaction is difficult to manage these patients should be approached in a multidisciplinary way.

Keywords: cancer, lung, HIV

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH ou HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*) está na origem da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), uma condição na qual há uma deterioração progressiva do sistema imunitário que propicia ao desenvolvimento de infeções oportunistas e cancro.

A infeção por VIH em seres humanos é atualmente uma pandemia. Cerca de 0,6% da população mundial está infetada com o VIH. Entre 1981 e 2006, a SIDA foi responsável pela morte de mais de 25 milhões de pessoas. Um terço destas mortes ocorreu na África subsariana. Até 2013, 78 milhões de pessoas foram contaminadas, 39 milhões das quais morreram.

Os dados apresentados este ano pelo programa conjunto das Nações Unidas UNAIDS¹ apontam para 91.000 novos casos de infeção VIH na Europa Central/Ocidental e na América do Norte em 2015. Mais de metade dos novos casos surgiu na América do Norte e mais de um quarto num conjunto de seis países: França, Alemanha, Itália, Espanha, Turquia e Reino Unido. Nestes países, o número estimado de mortes associado à SIDA em 2010 foi de 29.000 e em 2015 de 22.000.

Este número não estava disponível para Portugal aquando da publicação destes dados pela UNAIDS. Os dados do Instituto Nacional de Estatística de 2013 fazem referência a 457 óbitos por doença relacionada ao VIH.

O número de novos casos nos adultos na Europa Central/Ocidental e na América do Norte manteve-se estável entre 2010 e 2015, mas registaram-se diferenças significativas nos subgrupos populacionais e nos modos de transmissão nos diferentes países.

Cerca de 60% das pessoas VIH positivas estão sob terapêutica antirretroviral.

Nos anos 90, houve uma revolução drástica com a introdução da terapêutica antirretroviral (TAR) e sua combinação (cTAR), registando-se uma diminuição na morbilidade e na mortalidade associadas ao VIH.

Também a incidência global de cancros definidores de SIDA (como sarcoma de Kaposi e de linfoma não Hodgkin) em doentes VIH com 40 anos ou menos diminuiu com a cTAR. Mas, paralelamente, houve um aumento da incidência de cancros não definidores de SIDA.

O grupo de cancros não definidores de SIDA é heterogéneo e inclui o cancro do pulmão, hepático, renal, anal, cabeça e pescoço, pele e linfoma de Hodgkin entre outros.

A cTAR veio possibilitar aos doentes infetados com VIH uma maior sobrevivência associada a um menor risco de doenças oportunistas. O próprio VIH 'assistiu' a uma maior possibilidade de coinfeção com vírus oncogénicos (herpes vírus humano 8, vírus papiloma humano, vírus Epstein-Barr e os vírus da hepatite B e C) e a uma maior exposição a fatores ambientais como o tabaco e o álcool.

Hoje em dia sabe-se que o cancro do pulmão é o cancro não definidor de SIDA mais prevalente em doentes HIV, contribuindo para a comorbilidade significativa deste subgrupo de doentes.

VIH E CANCRO DO PULMÃO

Em 1984, foi feita, pela primeira vez, a descrição de um doente com VIH e um carcinoma do pulmão de não pequenas células metastizado, por *Irwin and colleagues*.

O risco de cancro do pulmão estimado é cerca de duas a sete vezes superior em doentes VIH versus não VIH.

Fatores de risco

A idade e a prevalência elevada de fumadores nos doentes VIH contribui para a elevação do risco. Cerca de 90% dos doentes com VIH com cancro do pulmão são fumadores.²

Relativamente à idade, o cancro do pulmão em doentes VIH é diagnosticado cerca de uma década mais cedo (mediana de 47 anos) do que na população geral, contudo, esta relação não está esclarecida.

Outros fatores poderão estar relacionados com alterações induzidas pelas características potencialmente oncogénicas do VIH de ativar proto oncogenes, induzir alterações na regulação do ciclo celular, inibição de genes supressores tumorais ou indução de alterações genéticas. Por outro lado, a imunossupressão relacionada com o VIH pode levar à ativação imunitária crónica, inflamação e disfunção do sistema imunitário, o que pode induzir a um aumento de risco de cancro. A inflamação pulmonar crónica subjacente, infecciosa ou não também pode aumentar o risco de cancro neste grupo de doentes.³

O VIH também pode mediar o aumento da suscetibilidade aos carcinogénicos do tabaco.⁴

Independentemente da carga tabágica, a mortalidade é superior em doentes VIH.

O uso de drogas endovenosas é um fator de risco pouco claro, visto que os estudos são contraditórios. Por um lado, há uns que demonstram uma relação não desprezível para doentes com cancro do pulmão em VIH com uso de drogas endovenosas, por outro lado há outros que não demonstram qualquer relação, de qualquer modo, estes resultados podem ter o tabaco como fator confundidor.

A incidência de cancro do pulmão é superior no género masculino *versus* feminino. Contudo, há estudo que demonstram o inverso e poderá

ser explicado pelas taxas elevadas de fumadoras VIH.

Características clínicas e patológicas

A maioria dos doentes VIH com cancro do pulmão são sintomáticos no momento do diagnóstico. As queixas respiratórias são as mais frequentes, como a tosse (40-86%), a toracalgia (25-75%) e a dispneia (10-57%). Cerca de 10-30% podem apresentar hemoptises. A maioria dos doentes são diagnosticados em estádios avançados.^{5,6}

As alterações radiológicas mais frequentes são a presença de nódulos/massas.

O diagnóstico pode ser atrasado pela elevada frequência de infeções pulmonares neste grupo de doentes.⁷

O carcinoma do pulmão de não pequenas células representa 86-94% dos casos de cancro do pulmão em VIH e o adenocarcinoma é o subtipo mais comum, como na população geral.

Fatores de prognóstico e redução de risco

Parecem consensuais que o *performance status* (PS) do doente, o estágio inicial do cancro e o uso de terapêutica antirretroviral combinada são os fatores mais importantes. Em alguns estudos a contagem de CD4 também é considerada.⁸

Relativamente à redução da morbilidade/mortalidade em doentes VIH com cancro de pulmão, algumas intervenções são referidas como a motivação constante para cessação tabágica, a melhoria do PS com medidas dietéticas e de exercício físico/reabilitação, a deteção precoce (suspeita e TC em doentes de risco) e o início precoce da terapêutica antirretroviral combinada

com o respetivo controlo das toxicidades associadas.

Terapêutica

As disparidades que se encontram entre tratar doentes com cancro do pulmão com ou sem VIH, prendem-se, possivelmente, com o leque alargado de terapêutica disponível para o tratamento do VIH simultaneamente com uma ausência de linhas orientadoras para tratar o doente com ambas as patologias. Pode também dever-se à falsa percepção do PS do doente VIH e a elevada toxicidade potencial das terapêuticas utilizadas individualmente ou em associação.

As decisões terapêuticas podem passar pelo *timing* de diagnóstico. Um doente VIH sob cTAR e diagnóstico posterior de cancro do pulmão deve maximizar a hipótese de cura com quimioterapia para controlo da doença e deve minimizar toxicidades. No caso de diagnóstico simultâneo deve ser dada primazia à quimioterapia, seguida de cTAR.

As interações destes fármacos podem modificar as concentrações levando à diminuição da eficácia e/ou aumento da toxicidade. Dada a complexidade destas decisões, esta escolha deve ser feita multidisciplinarmente. Dada a diversidade, a escolha deve ser a mais individualizada possível.

Relativamente à terapêutica antirretroviral, há cinco grupos principais de fármacos que são:

- **Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR)** – atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia “defeituosa”, impedindo que o vírus se reproduza como o abacavir, tenofovir, lamivudina e emtricitabina

- **Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR)** – bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus como o efavirenz, nevirapina, etravirina e rilpivirina.
- **Inibidores de protéase (IP)** – atuam no bloqueio da enzima protease, impedindo a produção de novas cópias de células infetadas com HIV, como o atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir, cobicistat.
- **Inibidores de fusão (IF)** – impedem a entrada do vírus na célula, logo a sua reprodução, a enfuvirtida e a maraviroc.
- **Inibidores da integrase (II)** – bloqueiam a atividade da enzima integrase, inibem a replicação do vírus, como a raltegravir, dolutegravir e elvitegravir.

Os regimes antirretrovirais mais associados a maiores toxicidades são os inibidores da protéase como o ritonavir que é um potente inibidor do citocromo P450, potenciando o risco de efeitos adversos de doentes VIH sob quimioterapia com alcaloides da vinca, taxanos, todos os inibidores da tirosina cinase e etoposido.

Contrariamente aos IP, a maioria dos INNTR e a rilpivirina (de segunda geração) não induz o P450 e teoricamente o seu potencial de interação com a quimioterapia é limitado.

Os II são considerados os ‘preferidos’ quando há necessidade de associação de quimioterapia e terapêutica antirretroviral. O elvitegravir tem de ser co-administrado com o cobicistat.

Fármacos como o tenofovir causam insuficiência renal, logo deve haver uma monitorização adequada, principalmente se administrado conjuntamente com citostáticos como pemetrexedo ou cisplatino.

Outra toxicidade frequente é o prolongamento do intervalo QT associado a vários fármacos

antirretrovirais como atazanavir, lopinavir, saquinavir ou rilpivirina, quando associados a fármacos como o crizotinib, devendo mesmo ser evitado.⁹

A gemcitabina parece ser o único citostático cujas interações não são esperadas com qualquer classe de antirretrovirais.¹⁰

Também fármacos associados à quimioterapia como bifosfonatos ou corticoides poderão estar associados a alterações na absorção da terapêutica antirretroviral combinada. Durante a associação destas terapêuticas, deve ser realizada uma monitorização adequada no doente e CD4, de maneira a atuar adequadamente face à profilaxia de infeções oportunistas.¹⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O futuro passará por incluir doentes VIH com cancro de pulmão em *clinical trials*, desde que a sua doença infecciosa esteja bem controlada.

Fármacos como inibidores do PD-1 começam a surgir com resultados em doentes VIH com cancros não definidores de SIDA, dada a base subjacente deste tipo de terapêutica.

Estudos com associações de terapêuticas como nivolumab e ipilimumab começam a surgir em primeira linha em doente VIH com cancro do pulmão.

Face à complexidade destes doentes, a terapêutica deverá ser discutida de uma forma multidisciplinar e com uma monitorização adequada e uma profilaxia de infeções oportunistas atempada.

A deteção precoce do cancro do pulmão (principalmente nestes subgrupos de doentes) e novos fármacos mais *tailored* continuam a ser desafiadores e motivos de reflexão.

BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS.org – The prevention gap 2016
2. Mani, Deepthi, Missak Haigentz, and David M. Aboulafia. “Lung cancer in HIV infection.” *Clinical lung cancer* 13.1 (2012): 6-13.
3. Winstone, Tiffany A., et al. “Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection.” *CHEST Journal* 143.2 (2013): 305-314.
4. Lavole, A., et al. “Lung cancer and HIV infection.” *Revue des maladies respiratoires* 31.2 (2014): 133-141.
5. Kirk, Gregory D., et al. “HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking.” *Clinical Infectious Diseases* 45.1 (2007): 103-110.
6. Vyzula, Rostislav, and Scot C. Remick. “Lung cancer in patients with HIV-infection.” *Lung Cancer* 15.3 (1996): 325-339.
7. Chaturvedi, Anil K., et al. “Elevated risk of lung cancer among people with AIDS.” *Aids* 21.2 (2007): 207-213.
8. Palacios, R., et al. “Lung cancer in HIV-infected patients.” *Journal of the International AIDS Society* 15.Suppl 4 (2012).
9. Hakimian, Roger, et al. “Lung cancer in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy.” *Journal of Thoracic Oncology* 2.4 (2007): 268-272.
10. Moltó, José, et al. “Lung cancer in HIV-infected patients in the combination antiretroviral treatment era.” *Translational lung cancer research* 4.6 (2015): 678.



Destques

**7.º CONGRESSO PORTUGUÊS
DO CANCRO DO PULMÃO**
Coimbra
13 a 15 de Outubro de 2016

Atividades do GECP

7.º Congresso Português do Cancro do Pulmão

PROGRAMA PRELIMINAR

Quinta-Feira, 13 de Outubro

- 09h00 Mesa Redonda
Cancro do Pulmão em 2016
Moderadores: *Lurdes Barradas e João Cunha*
Tabagismo – acabar com a epidemia - *José Boléo-Tome*
Números e novos fatores de risco – *Ana Miranda Rastreio*
Rastreio – será útil? – *Margarida Felizardo*
- 10h30 Coffee-Break
- 11h00 Sessão de Abertura
Mesa: Direção do Grupo de Estudos
Cancro do Pulmão, uma doença crónica – *Venceslau Hespanhol*
Uma vida dedicada à Pneumologia Oncológica
- 12h00 Simpósio Satélite **Roche**
Um novo tratamento sem precedentes na 1L do CPNPC EGFRmut+*
Moderadores: *Ana Figueiredo e Marta Soares*
Racional da dupla inibição e primeiros resultados clínicos – *Sérgio Campainha*
JO25567 e BELIEF: dois estudos revolucionários – *Nicki Karachaliou*
Discussão
*1L de CPNPC não escamoso irressecável, avançado, metastizado ou recidivado EGFRmut+
- 13h00 Almoço
- 14h30 Simpósio Satélite **Pfizer**
Otimização da Jornada do Doente com CPNPC ALK+ ou ROS1+ Boas vindas e Introdução
– *Bárbara Parente*
Novos algoritmos de tratamento do CPNPC ALK+: resultados do estudo PROFILE 1014
– *Marta Soares*
Rearranjo do gene ROS1 como alvo terapêutico no CPNPC – *Fernando Barata*
Q&A
Conclusões e Encerramento – *Bárbara Parente*

15h30 Coffee-Break

16h00 Mesa Redonda

Novidades para 2017 (Patrocínio Boeringher Ingelheim)

Moderadores: *Encarnação Teixeira e José Duro da Costa*

Estadiamento – *Peter Goldstraw*

Adenocarcinoma nova classificação – *Erik Thunnissen*

Integração de novos biomarcadores na prática multidisciplinar – *Rosário Campelo*

17h00 Discussão de Posters: PO01 ao PO13

Moderadores: *Luís Ferreira e Henrique Queiroga*

Sexta-Feira, 14 de Outubro

09h00 Mesa Redonda

Cirurgia Torácica em 2016 (Patrocínio Pierre Fabre)

Moderadores: João Bernardo e José Miranda

VATS uni portal – revolução ou evolução – *Miguel Guerra*

A cirurgia na doença oligo metastática – *António Bobbio*

Terapêutica neoadjuvante e adjuvante – *Ana Figueiredo*

10h15 Coffee-Break

10h45 Mesa Redonda

Inovações em Radio Oncologia

Moderadores: Ana Cleto e Paulo Costa

Radioterapia estereotáxica: novos limites – *Hale Basak Ozkok*

Radioterapia na doença localmente avançada – *Catarina Travancinha*

Radioterapia torácica no CPPC IV – *Joana Cardia*

12h00 Simpósio Satélite **Lilly**

The Role of Monoclonal Antibodies in the Treatment of NSCLC

Abertura

Moderadores: *Encarnação Teixeira e Henrique Queiroga*

Latest Developments in First Line Advanced Squamous NSCLC Treatment: Squire Trial – *Nick Thatcher*

Latest challenges in Second Line for Advanced NSCLC Treatment: Revel Trial – *Fernando Barata*

13h00 Almoço

- 14h30 Simpósio Satélite **AstraZeneca**
Managing acquired resistance in EGFRm+ NSCLC Welcome and Introduction – *Fernando Barata*
Overcoming resistance to TKI treatment in NSCLC EGFRm+ patients – *Sanjay Popat*
Diagnosis landscape on the determination of EGFR resistant mutations – *José Carlos Machado*
Panel discussion and audience Q&A
- 15h30 Coffee-Break
- 16h00 Conferência: **Heterogeneidade Tumoral**
Moderador: *António Araújo*
Conferencista – *Teresa Almodôvar*
- 16h30 Mesa Redonda
Imunoterapia Patrocínio Bristol Myers Squibb (BMS)
Moderadores: *Ana Figueiredo e Marta Soares*
Qual o doente e qual a melhor I-O – *Jaime Jesus Corral*
Quais e como tratar os efeitos secundários em I-O – *Ana Barroso*
- 17h30 Discussão de Posters: PO14 ao PO26
Moderadores: *Ulisses Brito e Hernâni Lencastre*
- 20h30 Jantar do Congresso

Sábado, 15 de Outubro

- 09h00 Mesa Redonda
Procurar soluções para temas difíceis
Moderadores: *Ana Fernandes e Henrique Queiroga*
Caquexia – *Paulo Reis Pina*
Dispneia – *Salette Valente*
Dor de alma - *Rodolfo Coutinho*
- 10h30 Coffee-Break
- 11h00 Debate:
Equidade e Igualdade do Tratamento do Cancro do Pulmão
Moderador: *Marina Caldas*
Participantes: *João Oliveira, Maria Manuel Figueiredo, Pedro Chinita, Encarnação Teixeira, Ulisses Brito, Marta Soares*
- 12h30 Almoço

Resumos dos Posters

PO01 – Inibidores de tirosina cinase no tratamento de 1.ª linha do cancro do pulmão de não pequenas células EGFR mutado

Inês Maria Guerreiro¹; Ana Vítor Silva¹; Ana Rodrigues¹; Cristina Oliveira¹; Inês Pousa¹; Júlio Oliveira¹; Isabel Azevedo¹; Marta Soares¹

¹ Instituto Português de Oncologia do Porto

Palavras-chave: mutação EGFR, cancro do pulmão de não pequenas células

Introdução: O erlotinib e o gefitinib são inibidores de primeira geração de tirosina cinase (TKI) do recetor do factor de crescimento epidérmico (EGFR). A avaliação de mutações do EGFR está recomendada nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (NSCLC) de forma a avaliar a existência de mutações preditivas de resposta ao tratamento com TKI.

Objectivos: O objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade destes agentes nos doentes seguidos no Instituto Português de Oncologia do Porto.

Material e Métodos: Análise retrospectiva de uma série consecutiva de doentes com NSCLC em estadio IIIB / IV, EGFR mutado, tratados com erlotinib ou gefitinib em primeira linha desde Janeiro de 2012 no Instituto Português de Oncologia do Porto. A efetividade do tratamento foi avaliada pela sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão (PFS), calculado pelo método de Kaplan – Meier. Os eventos adversos relacionados com o tratamento (AEs) foram avaliados de acordo com CTCAE v4.0.

Resultados: Dos 86 doentes com NSCLC em estadio IIIB / IV, EGFR mutado, tratados com TKI no nosso centro, 64% eram do sexo feminino e a idade média foi de 65,9 anos (41-85). A maioria dos doentes eram não-fumadores (80,2%) e a histologia mais frequente foi adenocarcinoma (97,7%). As mutações EGFR mais frequentemente encontradas foram deleções no exão 19 e mutação no exão 21. Cinquenta e um doentes (59,3%) fizeram erlotinib como tratamento de primeira linha. Em maio de 2016, 39 doentes (45,3%) ainda se encontravam a fazer TKI em primeira linha, com um tempo médio de follow-up de 11 meses. A OS mediana foi de 24 meses (IC 95%: 16,7-31,3). A taxa de resposta global (ORR) no grupo do erlotinib e do gefitinib foi respetivamente de 41,2% e 34,3%, sem diferença

significativa entre os grupos (valor p 0,652). No geral, a PFS mediana foi de 10 meses (IC 95%: 7,4-12,6), sendo superior no grupo de tratamento com erlotinib (11 versus 7 meses). A toxicidade cutânea foi a mais frequente (68,6%). Dez doentes no grupo do erlotinib tiveram necessidade de redução de dose por toxicidade – 9 doentes por rash grau 3 e um por hepatotoxicidade grau 3. Um doente no grupo do gefitinib suspendeu o tratamento por aparecimento de artrite. A diarreia foi a segunda toxicidade mais frequente relacionada com o tratamento com TKI (38,4%).

Conclusões: Com base na nossa experiência, a efetividade do erlotinib e do gefitinib é semelhante. Os doentes tratados com gefitinib tendem a ter menos efeitos adversos.

PO02 – Inibidores da tirosina quinase (ITK) em 1.ª linha nos doentes com carcinoma pulmonar não pequenas células (CPNPC) avançado (estádio IIIB/IV), com mutação EGFR e estado geral fraco (PS>=2)

Henrique Queiroga¹; Gabriela Fernandes¹; Adriana Magalhães²; António Morais¹; Venceslau Hespagnol¹

¹ Serviço de Pneumologia Centro Hospitalar de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ² Serviço de Pneumologia Centro hospitalar de São João

Palavras-chave: CPNPC, mEGFR, Estádio IIIB/IV, PS>=2, ITK

Introdução: Os estádios IIIB/IV do CPNPC tem mau prognóstico, agravado quando características clínicas desfavoráveis (PS>=2, idade avançada, comorbilidades) com sobrevidas medianas muito limitadas (3-6 meses). Ensaio clínico com ITK em 1.ª linha no CPNPC avançado com mEGFR e bom PS (0-1) mostraram resultados significativamente melhores na Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (mediana 13-17 m) e na Sobrevida Global (SG) (mediana 24-30 m).

Objectivo: Conhecer os nossos resultados da prática clínica diária (“real world”) com os ITK em 1.ª linha nos dts com CPNPC avançado, mEGFR e características clínicas desfavoráveis, dado que estes dts são habitualmente excluídos dos ensaios clínicos.

Material e Métodos: De 78 dts com CPNPC, mEGFR diagnosticados entre janeiro 2010 e abril 2016 foram es-

tudados retrospectivamente 37 dts com estádios IIIB/IV e PS \geq 2 que efetuaram em 1.^a linha erlotinib (25 dts) ou gefitinib (12 dts). Este grupo apresentava 76 anos de idade mediana (47-87), 30% (11) acima dos 80 anos, 78% (29) mulheres, 81% (30) não fumadores, 97% (36) adenocarcinoma, 62% (23) com mutação no exão 19, 87% (32) em estágio IV, 16% (6) metastização cerebral inicial, 16% (6) PS 3-4, 73% (27) comorbilidades significativas (diabetes, insuficiência cardíaca, dça isquémica cardiovascular, arritmias, antecedentes de dça oncológica não pulmonar).

Resultados: 60% (22) apresentaram resposta objectiva (RC+RP) e 87% (32) controlo clínico da doença (RC+RP+EST). A SLP mediana regista 11.2 m (1.9-65+), e a SG mediana 15.2 m (2.1-69.9+). A taxa de sobrevida a 1 ano 65%, e aos 2 anos 30%. Dez dts estão vivos em 31.7.16, e três dts faleceram de causa não oncológica. Efetuaram quimioterapia em 2.^a linha 19% (7) e em 3.^a linha 11% (4). A toxicidade G3-4 foi 35% (13) cutânea, diarreia 11% (4), outra 8% (3).

Conclusões: Na nossa experiência a utilização dos ITK em dts com CPNPC avançado, mEGFR e características desfavoráveis (PS \geq 2, idade avançada, comorbilidades) mostrou resultados muito animadores e toxicidade aceitável.

PO03 – Crizotinib no adenocarcinoma com amplificação MET

Maria Braz¹; Ana Cristina Ferreira¹; Pedro Ulisses Brito¹; Pedro Ramalho¹; Ana Figueiredo¹; Fernando Barata¹

¹ Hospital Geral – CHUC

Palavras-chave: cancro do pulmão de não pequenas, amplificação MET, crizotinib

Introdução: Durante os últimos anos, com a descoberta de novas mutações *driver*, o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) tem melhorado com novas terapias, cada vez mais específicas. Os CPNPC com amplificação de c-Met, definem um subconjunto de CPNPC que podem ser sensíveis ao crizotinib, um inibidor de tirosina- cinase, aprovado para o tratamento CPNPC avançado ALK – positivo.

Resultados: Descreve-se de seguida um caso clínico de um doente do género masculino de 64 anos com resposta parcial ao crizotinib e amplificação de c-MET. Inicialmente, aquando o diagnóstico, era EGFR, ALK e ROS1 negativo, tendo-se por isso começado tratamento com terapia cisplatino + pemetrexed (primeira linha) com a

progressão após quatro ciclos de quimioterapia. Iniciando-se docetaxel (segunda linha) com progressão após três ciclos quimioterapia. Neste momento com crizotinib e resposta parcial depois de seis semanas.

Conclusões: Este caso destaca a necessidade de melhor caracterizar o perfil molecular dos tumores para permitir um tratamento mais personalizado. Não obstante, precisamos de saber mais sobre a amplificação MET e sua mutação, bem como sobre o tipo de terapia -alvo.

PO04 – Resistência a inibidor da tirosinacina e transformação em tumor neuroendócrino de pequenas células?

André Terras Alexandre¹; Joelma Silva¹; Teresa Gomes¹; Ana Fernandes¹

¹ Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

Palavras-chave: adenocarcinoma, neuroendócrino, inibidores da tirosinacina, pequenas células, resistência

Introdução: O adenocarcinoma é o subtipo histológico mais frequente entre as neoplasias do pulmão. A presença de mutação no gene EGFR condiciona resposta favorável ao tratamento com inibidores tirosinacina (ITC). Contudo, o desenvolvimento de resistência a estes fármacos é uma realidade, estando descritos vários mecanismos possíveis. Embora seja considerada uma situação rara, a transformação em tumor neuroendócrino de pequenas células está descrita na literatura como forma de resistência aos ITC.

Resultados: Descrição do caso clínico:

Os autores relatam um caso clínico de uma senhora de 52 anos, doméstica, não fumadora, com antecedentes de asma, que desenvolveu quadro de astenia, toracalgia, dispneia e tosse seca ao longo de 4 meses. A investigação revelou massa pulmonar no lobo inferior esquerdo, cujo exame anatomopatológico confirmou adenocarcinoma pulmonar com mutação EGFR no exão 19. O estadiamento clínico confirmou metastização cerebral pelo que foi proposta radioterapia holocraneana paliativa e tratamento com ITC. A reavaliação imagiológica aos 2 meses de tratamento, segundo critérios RECIST, mostrou resposta parcial a nível torácico e completa a nível cerebral. Contudo, ao 4.^o mês de tratamento, a doente iniciou hemoptises de médio volume em contexto de progressão da doença a nível da região carinal e hilo esquerdo. Foi realizada broncoscopia rígida com remoção mecânica e

laser com reperfusão da via aérea. O exame anatomopatológico evidenciou quadro morfológico e imunofenotípico de tumor neuroendócrino com diferenciação em células pequenas, também com mutação EGFR. Perante estes resultados foram consideradas resistência à terapêutica com ITC ou crescimento de clone celular já presente ao diagnóstico. Foi decidido manter ITC e iniciar quimioterapia (QT) paliativa com Carboplatina e Etoposídeo. Completou 6 ciclos de QT com melhoria sintomática, da qualidade de vida e com resposta tumoral parcial, de acordo com os critérios RECIST. Seis meses depois foi documentada recidiva da doença a nível hilar e traqueal pelo que reiniciou QT. Evolução desfavorável, vindo a falecer por progressão da doença.

Conclusões: Os autores relatam este caso tanto pela sua raridade como pelas implicações práticas que pode ter na abordagem destas neoplasias, bem como pela importância da rebiópsia após progressão da doença de forma a avaliar a possibilidade de resistência à terapêutica ou alteração do subtipo histológico, o que por sua vez tem implicações terapêuticas e prognósticas. Em concordância com os raros casos descritos na literatura a doente era jovem, não fumadora, apresentava adenocarcinoma pulmonar em estágio avançado ao diagnóstico, um intervalo de tempo curto entre a primeira e segunda neoplasias e mutação EGFR no exão 19 também presente no tumor neuroendócrino.

PO05 – Adenocarcinoma do pulmão: ROS1-positivo e Crizotinib

Ana Cristina Ferreira¹; Maria Braz¹; Pedro Ulisses Brito¹; Pedro Ramalho¹; Ana Figueiredo¹; Fernando Barata¹

¹Serviço de Pneumologia B do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Palavras-chave: cancro do pulmão não pequenas células, ROS1, crizotinib

Introdução: Cada vez mais é possível fornecer uma terapêutica individualizada no cancro do pulmão de pequenas células (CPNPC) devido à descoberta de alterações moleculares e genéticas. São exemplos os inibidores do *epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase* (gefitinib e erlotinib) e, para o CPNPC com fusão do gene ALK, o inibidor de *anaplastic lymphoma kinase (ALK)* (crizotinib). O receptor tirosina-cinase do oncogene c-ros 1 (ROS1) tem emergido recentemente como um relevante alvo terapêutico nos CPNPC.

Objectivos: Compreender o significado da caracterização do perfil molecular dos tumores, nomeadamente do CPNPC em estágio avançado.

Material e Métodos: Avaliação retrospectiva de um caso clínico.

Resultados: Foram identificados quatro doentes ROS1 positivos entre Novembro de 2015 e Junho de 2016. Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, 41 anos, nunca fumador, diagnosticado com adenocarcinoma de pulmão, estadio IV, *performance status (PS)* 1. O estudo molecular foi negativo para EGFR e ALK em Novembro de 2014, tendo iniciado como primeira linha de tratamento cisplatina e pemetrexed, com resposta parcial. Fez manutenção com pemetrexed. Por progressão tumoral em Julho de 2015, decide-se iniciar segunda linha de terapêutica com docetaxel, que suspende por elevada toxicidade. Realiza novo estudo molecular que se revelou negativo para EGFR e ALK mas positivo para ROS1, pelo que, em Novembro de 2015, inicia crizotinib (250 mg 2id), com resposta parcial importante e com PS 0 em Maio de 2016. Em Julho de 2016, devido à toxicidade farmacológica, houve necessidade de diminuir a dose para 200 mg 2id.

Conclusões: Destaca-se com este caso o grande benefício da caracterização do perfil molecular dos tumores, no sentido de personalizar o tratamento. Sabe-se que os adenocarcinomas ROS1 positivos são encontrados em cerca de 1,8 – 2% dos doentes com CPNPC em estágio avançado. Para os adenocarcinomas sem mutações oncológicas prévias, o *screening* do ROS1 pode ser uma estratégia eficaz no sentido de detectar rearranjos ROS1 e assim iniciar o tratamento com crizotinib.

PO06 – Carcinoma do pulmão de não pequenas células anaplastic lymphoma kinase fusion oncogene positivo – Experiência institucional

Sérgio Azevedo¹; Li Bei¹; Joana Cunha²; Cristina Oliveira¹; Ana Rodrigues¹; Inés Pousa¹; Isabel Azevedo¹; Júlio Oliveira¹; Marta Soares¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE; ²Hospital de Braga

Palavras-chave: Carcinoma do pulmão de não pequenas células, Adenocarcinoma, Anaplastic lymphoma kinase, Crizotinib

Introdução: Aproximadamente 3-7% dos carcinomas do pulmão apresentam a translocação Anaplastic Lymphoma

Kinase (ALK). Esta translocação é mais frequente em não-fumadores, indivíduos jovens e do sexo masculino.

Objectivos: O objetivo do presente estudo é caracterizar a população de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) ALK positivo tratados na nossa Instituição.

Material e Métodos: Análise retrospectiva de 26 casos de CPNPC ALK positivo, diagnosticados entre dezembro/2008 e fevereiro/2016. Os doentes elegíveis tinham adenocarcinoma do pulmão com translocação ALK, de acordo com a citogenética molecular. A melhor resposta foi avaliada utilizando os critérios RECIST (versão 1.1).

Resultados: Identificara-se 26 doentes, diagnosticados entre 01/12/2008 e 29/02/2016. A idade mediana foi de 56 anos, 60,7% dos pacientes eram do sexo feminino e 71,4% nunca fumaram. Vinte e quatro (92,3%) eram adenocarcinomas. Todos os carcinomas considerados eram EGFR negativo. Vinte (76,9%) correspondiam a estadió IV. Quinze doentes (57,7%) foram tratados em primeira linha com quimioterapia (QT) paliativa, treze dos quais com platina/pemetrexedo. Doze doentes (46,1%) foram tratados com crizotinib, dois em primeira linha, nove em segunda linha e um em terceira linha; um doente foi tratado com ceritinib em quarta linha.

Como principais intercorrências destacam-se oito casos (30,7%) de tromboembolismo venoso, incluindo cinco (19,2%) embolias pulmonares.

A terapêutica dirigida ao ALK, incluindo o crizotinib, foi segura e bem tolerada. A maioria dos doentes (91,7%) foi tratada com a dose standard de 250 mg duas vezes por dia. Foi necessária a redução da dose em um doente por hepatotoxicidade (G3, CTCAE.V4). Os eventos adversos mais frequentes foram os distúrbios de visão (G1), a emese (G1), e o aumento da AST / ALT (G3). Três doentes tratados com QT tiveram toxicidade G3 (pneumonia com insuficiência respiratória, anemia e neuropatia periférica).

O tempo mediano de seguimento foi de 13,5 meses. Em doentes tratados com crizotinib a taxa de resposta objetiva (ORR = resposta completa + resposta parcial) foi de 50% e o benefício clínico (CB = resposta completa + resposta parcial + doença estável) foi de 75%. Em pacientes tratados com QT a ORR foi de 6,7% e o CB foi de 73%. Sete doentes (26,9%) faleceram durante o período de estudo. A sobrevivência global mediana não foi atingida.

Conclusões: A terapêutica dirigida ao ALK proporcionou um maior benefício e menor toxicidade em relação à QT. As atualizações das normas de orientação deste subgrupo de adenocarcinomas, ocorridas durante o período do estudo, tiveram impacto na gestão dos doentes. Os resultados apresentados são consistentes com a literatura publicada.

PO07 – Docetaxel semanal em segunda linha no CPNPC avançado

Pedro Ulisses¹; Ramalho¹; Maria Braz¹; A. Cristina Ferreira¹; Ana Figueiredo¹; Fernando Barata¹

¹ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral

Palavras-chave: Docetaxel; CPNPC avançado

Introdução: O tratamento de 2.ª linha com docetaxel em monoterapia mostrou superioridade na sobrevivência global quando comparado com o melhor tratamento de suporte isoladamente em doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) previamente tratados. Contudo, em doentes com performance status (PS) de 1/2 com toxicidades importantes no tratamento de 1.ª linha, a quimioterapia está associada a maior toxicidade e a menor benefício, e a eficácia da quimioterapia de resgate com docetaxel é ainda controversa nestes doentes.

Objectivos: Avaliámos os perfis de eficácia e toxicidade do esquema de docetaxel semanal em baixa dose administrado na prática clínica para doentes PS 1/2 previamente sujeitos a quimioterapia com toxicidades importantes.

Material e Métodos: Entre Janeiro de 2014 e Dezembro de 2015, 24 doentes com CPNPC em estádio IV, 19 (79,2%) do sexo masculino, 13 (54,2%) fumadores e 10 (41,7%) ex-fumadores, 9 (37,5%) com carcinoma epidermoide, 13 (54,2%) com adenocarcinoma, 1 (4,2%) com carcinoma grandes células e 1 (4,2%) com adenoescamoso, previamente tratados com um esquema de quimioterapia receberam quimioterapia de resgate com docetaxel em monoterapia. Todos os doentes tinham um ECOG PS de grau 2 ou grau 1 com toxicidades importantes na linha anterior. O docetaxel foi administrado numa dose de 35 mg / m², dia 1 e 8 cada 21 dias, em regime de ambulatorio.

Resultados: A idade mediana foi 61,5 anos (mín 34 e máx 74). Foi realizado um duplete anterior com platina e

um fármaco de terceira geração (pemetrexed, vinorelbina, gemcitabina ou paclitaxel).

A mediana do número de ciclos foi 4 (mín 1 e máx 4) no tratamento de 2.^a linha e dos 24 doentes incluídos, 5 (20,8%) apresentaram resposta parcial, 10 (41,7%) apresentaram doença estável e 9 (37,5%) progressão da doença.

As reações de toxicidades grau 3 e 4 com docetaxel foram: anemia em 37,5% dos doentes, anorexia em 16,7%, 12,5%, em diarreia, neutropenia em 50% e neuropatia periférica em 20,8%. Em 3 (12,5%) doentes o tratamento foi descontinuado devido à toxicidade.

No follow-up médio de 6 meses apenas 5 doentes estavam vivos. A sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global foram 14 semanas (95% CI: 11,6-16,4) e 37 semanas (95% CI: 27,0-46,9), respetivamente.

Conclusões: O esquema com docetaxel em baixa dose semanal tem um bom perfil de tolerância como quimioterapia de resgate para doentes previamente tratados CPNPC. A eficácia deste esquema de baixa dose parece ser comparável ao esquema padrão docetaxel 3/3 semanas. Esta abordagem fornece uma alternativa razoável para doentes com CPNPC previamente tratados com PS 1 com toxicidades importantes ou alguns PS 2.

PO08 – Osimertinib in advanced non-small cell lung cancer: Real life first experience

Maria Aurora Mendes¹; Sérgio Campainha¹; Sara Conde¹; Ana Barroso¹

¹Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

Palavras-chave: Osimertinib, Epidermal growth factor receptor (EGFR), Tyrosine kinase inhibitor (TKI), EGFR T790M

Introdução: Introduction: Epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation is the most common mechanism for resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Recently, osimertinib has emerged as a third-generation EGFR-TKI targeting EGFR T790M mutation in the postprogression treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) irrespective of previous treatment with EGFR-TKI therapy.

Objetivos: Aim: To describe the clinical characteristics of patients with advanced NSCLC treated with osimertinib in our center.

Material e Métodos: Methods: Retrospective review of patients with EGFR T790M mutation-positive NSCLC who underwent treatment with osimertinib according to clinical decision of our multidisciplinary cancer team. All patients have progressed on prior systemic therapy (chemotherapy or TKI targeted therapy). Assessment of T790M mutation status was performed using tumor derived DNA from a tissue or a plasma sample (circulating tumor DNA).

Resultados: Results: Seven patients were included: 100% caucasian women, with a median age of 70 years old (SD 11.5) and a ECOG performance status of 0 or 1. Six patients (85.7%) were nonsmokers. All patients had lung adenocarcinoma. At the time of this analysis, two patients were waiting for exceptional authorization of INFARMED I.P. for utilization of osimertinib. Of the five patients that started treatment, four patients were currently treated with stable disease (median treatment duration: 1.3 months, SD 1.4) and one patient discontinued treatment because of progression on osimertinib (time to progression: 1.5 months). One patient reported self-limited diarrhea; other adverse reactions were not observed.

Conclusões: Discussion: Targeted cancer therapies have firmly revolutionated the treatment of lung cancer over the last decade. Osimertinib is an example of a new generation of TKIs addressing patients with EGFR T790M mutation-positive NSCLC. After a few months on the market, osimertinib could offer new prospects for treatment outcomes to six patients in our center. This alerts to the significant proportion of patients that could in the future benefit from this new TKI targeted therapy.

PO09 – Terapêuticas-alvo no cancro do pulmão de não pequenas células- a experiência de um hospital periférico

Filipa Carriço¹; Filipa Fernandes¹; João Parreira¹; Madalena Reis¹; Gonçalo Samouco¹; Marcos Oliveira¹; Filomena Luís¹; Adelino Amaral¹; Luís Ferreira¹

¹Hospital Sousa Martins – ULS Guarda

Palavras-chave: ALK; EGFR; terapêuticas-alvo; sobrevida

Introdução: Nos últimos anos têm vindo a ser aprofundados os conhecimentos sobre as alterações dos genes potencialmente responsáveis pela carcinogénese e pelas

respetivas vias de sinalização. Tornou-se fundamental diagnosticar as alterações em genes como o EGFR, EML-4-ALK, ROS, MET, KRAS, BRAF, PI3KCA e AKT1 para a descoberta do melhor fármaco para cada tumor (terapêuticas-alvo).

Atualmente, com base nos resultados dos estudos clínicos, é recomendado por rotina o teste inicial EGFR e ALK a todos os doentes em estadios avançados com adenocarcinoma ou histologia mista com componente de adenocarcinoma.

Objectivos: Caracterizar a população de doentes CPNPC que apresentem mutações do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou a translocação ALK e que efetuaram tratamento com inibidores da tirosina cinase(TKIs).

Terapêutica-alvo efetuada e análise de sobrevida global.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com diagnóstico de CPNPC com identificação da mutação EGFR (Grupo EGFR) ou rearranjo do gene ALK (grupo ALK) e que efetuaram tratamento com TKIs na unidade oncológica do nosso hospital.

Critérios de exclusão: Ausência de mutação EGFR/ALK ou que não realizaram terapêutica-alvo ou TKIs em 3.ª linha

Resultados: Início de caracterização molecular em Março 2012. Pesquisa da mutação (ALK e EGFR) em 64 doentes.

Incluídos 22 doentes: 19 doentes no grupo EGFR e 3 doentes no grupo ALK.

No grupo EGFR, a média de idades foi 69,8±16,1 anos, predomínio do género feminino (11 mulheres; 8 homens) e 58% não fumadores.

No grupo ALK, totalidade dos doentes sexo masculino, fumadores ativos, com média de idades 44,3±10,9 anos. Estudo histológico- Grupo EGFR: Adenocarcinomas (16), Adenoescamoso (1) e Pleomórficos (2). Grupo ALK: adenocarcinomas (3).

Estadiamento à data do diagnóstico: Grupo EGFR: Estadio IV-16 doentes; IIIB- 1 doente; Estadio IIIA-2 doentes; Grupo ALK: Estadio IIIB-1 doente e Estadio IV-2 doentes. Grupo EGFR, 9 doentes receberam Erlotinib 1.º linha; 7doentes Erlotinib em 2.ª linha; 1 doente Gefitinib em 1.ª linha; Grupo ALK: Crizotinib 1.ª linha (2 doentes), 2.ª linha (1 doente).

A sobrevida média global da amostra foi de 22,12±3,3 meses, sendo de 22,9±3,7 meses nos EGFR e 18±5.1 meses nos ALK.

Conclusões: Na nossa amostra, foi identificada a mutação EGFR em 34% dos doentes, desses 86% realizaram terapêutica-alvo, predomínio de mulheres (58%), não fumadoras e com diagnóstico em idades mais tardias e estadios avançados, sobrevida global de 22,9 meses.

Doentes com rearranjo ALK (7.8% do total), 60% realizaram terapêutica-alvo. Tratam-se de doentes jovens, com evidência de exposição tabágica e diagnóstico de adenocarcinoma em estádios avançados; sobrevida global 18 meses.

A avaliação molecular e a terapêutica com TKI têm permitido aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes, à semelhança do descrito na literatura.

PO10 – Imunoterapia: Toxicidade e seu tratamento

Pedro Rodrigues¹

¹ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral

Palavras-chave: imunoterapia, nivolumab, toxicidade

Introdução: O aparecimento de terapêuticas imunológicas no tratamento dos doentes com Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) veio permitir a possibilidade de induzir uma resposta do sistema imunitário contra as células tumorais, nomeadamente através da utilização de fármacos com atuação nos inibidores dos *checkpoints*, aumentando a sobrevivência nos doentes com estádios avançados da doença. No entanto, a manipulação da resposta imunitária pode desencadear efeitos secundários imunológicos (pneumonite, colite, hepatite, nefrite e endocrinopatias entre outras) que podem aparecer semanas ou meses após a descontinuação do fármaco.

Objectivos: Apresentar a casuística dos doentes do Sector de Pneumologia Oncológica do CHUC-H.Geral (CHUC-HG) tratados com nivolumab, com especial relevo para a identificação e manuseamento das reações adversas imunitárias decorrentes do tratamento.

Material e Métodos: Consulta sistemática dos processos clínicos de todos os doentes seguidos no Sector de Pneumologia Oncológica do CHUC – HG com histologia de CPCNP tratados com nivolumab.

Resultados: Entre Março e Agosto de 2016 foram incluídos 21 doentes, 12 (57,1%) do sexo masculino e 9 (42,9%) do sexo feminino, com idade mediana de 62 anos (mín 36 e máx 76 anos), 17 (81%) com adenocarcinoma e 4

(19%) com carcinoma epidermóide. Sete doentes tiveram progressão sob terapêutica com nivolumab, catorze mantêm-se em tratamento. Até à data identificaram-se 11 reações adversas imunitárias: tiroidite (3 doentes), nefrite (2 doentes), patologia reumatológica (2 doentes), pneumonite (2 doentes), rash cutâneo (1 doente), e hepatite (1 doente). Damos particular destaque ao caso clínico de um doente do sexo masculino de 58 anos de idade com adenocarcinoma estágio IV, previamente tratado com duas linhas de quimioterapia (carboplatínio/pemetrexed e docetaxel) e radiocirurgia de metástase cerebral, que durante o tratamento com nivolumab apresentou às 10 semanas uma pneumonite imunitária grau 2 e às 14 semanas um rash cutâneo, ambos com resolução após corticoterapia e suspensão temporária do nivolumab. É de salientar que nenhum dos doentes necessitou de descontinuar permanentemente o tratamento devido às reações adversas imunitárias.

Conclusões: É fundamental que os médicos que tratam doentes oncológicos se familiarizem com os efeitos secundários das novas imunoterapias, muito diferentes dos efeitos secundários causados pela quimioterapia clássica ou pelas terapêuticas alvo, uma vez que a maioria destes efeitos é facilmente controlável, permitindo a manutenção da terapêutica, desde que o diagnóstico seja precoce e o tratamento correto.

PO11 – Adenocarcinoma pulmonar ALK+: Experiência com crizotinib

Pedro Ramalho¹

¹ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral

Palavras-chave: adenocarcinoma pulmonar ALK+, crizotinib

Introdução: Alguns carcinomas do pulmão de não pequenas células (CPNPC) expressam, como resultado da inversão cromossómica em 2p21 e 2p23, o gene de fusão EML4 (*echinoderm microtubule associated protein like 4*) – ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). A presença deste gene de fusão resulta numa ativação e desregulação genética com implicações no aumento da proliferação tumoral e naturalmente menor sobrevida. A inibição da atividade da proteína de fusão EML4-ALK resulta em inibição do crescimento celular.

Objetivos: Divulgar, baseados na nossa prática clínica, o resultado da terapêutica com crizotinib em doentes com

adenocarcinoma avançado (ADC-IV), previamente tratados com duplete de platínio.

Material e Métodos: Consulta sistemática dos processos clínicos de todos os doentes seguidos no Sector de Pneumologia Oncológica do CHUC – HG com histologia de adenocarcinoma avançado, previamente tratados com duplete de platínio, e que realizaram terapêutica com crizotinib na dose inicial de 250 mg 2id.

Resultados: Entre Janeiro de 2015 e Junho de 2016, diagnosticámos 86 doentes não fumadores com ADC-IV, sendo 64.3% mulheres. Em todos fizemos a pesquisa do EGFR, ALK e ROS1. Catorze (16,3%) doentes eram ALK positivos por método *FISH*. Em 78,5% (11 em 14 doentes) havia pelo menos uma avaliação da resposta por TC torácica. A taxa de resposta objetiva foi de 72.7%. A taxa de controlo da doença foi de 90.9%. Esta resposta foi observada nos primeiros 3 meses de terapêutica. Houve necessidade de redução da dose em 3 doentes por toxicidade hepática, pneumonite e insuficiência renal.

Conclusões: A nossa experiência suporta do benefício clínico de crizotinib em doentes ALK positivos. Este fármaco é bem tolerado com um perfil de segurança concordante com o previamente relatado na literatura.

PO12 – Radioterapia estereotáxica no carcinoma do pulmão de não pequenas células: Revisão de casos

João Gagean¹; Catarina Dias¹; Carolina Ferreira¹; Sofia Conde¹; Tiago Figueiredo¹; Clara Castro¹; Joana Cardia¹

¹ Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil

Palavras-chave: Cancro do Pulmão, Radioterapia Estereotáxica Pulmão

Introdução: O cancro do pulmão é o tipo de cancro mais frequente a nível mundial, sendo a principal causa de morte por cancro. O tipo histológico mais frequente é Carcinoma de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC), e cerca de 25% dos doentes apresentam doença em Estadio I ao diagnóstico. Nestes casos, a cirurgia permanece a opção terapêutica curativa de escolha, quando exequível. A Radioterapia Estereotáxica (*Stereotatic Body Radiation Therapy*, SBRT) é o tratamento indicado para o CPNPC em estadio inicial cuja ressecção não é viável ou nos casos em que é recusada a cirurgia. Esta técnica permite debitar uma elevada dose de radiação ao volume tumoral, com uma grande precisão e de forma

segura, poupando tecidos adjacentes e minimizando a toxicidade. Vários estudos demonstraram taxas de controlo local de até 90% e taxas de sobrevivência global comparáveis às da cirurgia.

Objectivos: Avaliar a taxa de controlo local, regional e à distância, bem como a sobrevivência global dos doentes com CPNPC em estadios iniciais tratados com SBRT pulmonar, e a toxicidade relacionada com o tratamento.

Material e Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva dos doentes tratados com SBRT pulmonar, por CPNPC em estadios iniciais, entre janeiro de 2013 e fevereiro de 2016 no IPO do Porto, num total de 94 doentes e 100 lesões. Foram excluídos doentes tratados a metástases, ou que apresentassem lesões pulmonares em contexto de recidiva. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios RECIST 1.1 e as toxicidades segundo a escala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0.

Resultados: O tamanho médio das lesões tratadas foi de 2.3cm (0.7-4.8 cm). A idade média ao diagnóstico dos 94 doentes incluídos foi de 73 anos, sendo 78 destes do sexo masculino e 16 do sexo feminino. Dos doentes tratados, 76.0% apresentavam estadio cT1a-bN0M0 e 24% cT2aN0M0. O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma (70.0%), seguido de carcinoma epidermoide (27.0%); houve 2 casos de carcinoma de grandes células, 1 caso de tumor carcinoide e 1 caso de CPNPC de sub-tipo não especificado.

O tempo mediano de seguimento foi de 17 meses. A nível local foi constatada doença estável em 41.0% (N=41) das lesões tratadas, resposta parcial em 20.0% (N=20) e 34.0% (N=34) apresentaram resposta completa; foi constatada progressão da doença em 4% das lesões (N=4).

A sobrevivência global ao fim do primeiro ano foi de 97.4% e ao fim de 3 anos de 48.0%; o tempo mediano de sobrevivência foi de 34 meses. Ocorreram 22 mortes, das quais 4 foram atribuídas à doença (Sobrevivência específica da doença ao fim do primeiro ano de 100% e ao fim de 3 anos de 90.8%).

Não se registaram toxicidades grau 3 ou 4.

Conclusões: Os resultados do nosso centro confirmam que a SBRT proporciona um controlo local satisfatório do CPNPC em estadio inicial, assim como uma sobrevivência global elevada. Foi constatada baixa toxicidade precoce e tardia, com boa tolerância ao tratamento.

PO13 – Quimioradioterapia em idosos com cancro do pulmão não pequenas células localmente avançado

Rita Linhas¹; Aurora Mendes¹; Sérgio Campinha¹; Sara Conde¹; Ana Barroso¹

¹ Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

Introdução: A incidência de cancro de pulmão (CP) aumenta com a idade e aproximadamente 50% dos doentes com cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC) tem mais de 70 anos de idade. A quimioradioterapia (QRT) é tratamento padrão nos doentes com CPNPC localmente avançado, no entanto, apesar do grande número de ensaios clínicos realizados, os doentes idosos têm sido sub-representados nesses estudos.

Objectivos: Analisar os resultados de doentes idosos com CPNPC localmente avançado tratados com QRT.

Material e Métodos: Foram analisados doentes com CPNPC localmente avançado admitidos no nosso centro, entre 01 de janeiro de 2014 e 31 de maio de 2016, que receberam QRT. Os doentes foram divididos em dois grupos por idade (<70 vs. ≥70 anos de idade). As variáveis clínicas-demográficas, a sobrevivência mediana (SM) e a sobrevivência livre de progressão (SLP) foram comparados entre os dois grupos.

Resultados: Cinquenta e um doentes foram incluídos. Os resultados foram os seguintes:

(ver tabela na página seguinte)

Comparando com o grupo mais jovem, o grupo dos idosos apresentou pior SM [mediana 7 vs. 12 meses (p=0,006)] e maior SLP, embora esta última sem significado estatístico [mediana 11.5 vs. 8 meses (p=0.687)]. Os idosos com maior PS apresentaram pior sobrevida (p=0,045). Os idosos com maior PS apresentaram pior sobrevida (p=0,045). Os doentes submetidos a um esquema de quimioterapia com cisplatina apresentaram melhor SM e SLP em ambos os grupos, embora apenas estatisticamente significativa para a SM em doentes com menos de 70 anos (p=0.023). Não houve influência de outras variáveis na SM e SLP.

Conclusões: Na nossa amostra a idade foi um importante fator prognóstico em doentes submetidos a QRT, mas outros fatores, como o PS, também podem influenciar o prognóstico. Em ambos os grupos, os doentes tratados com cisplatina apresentaram uma sobrevida superior, mas menos doentes acima de 70 anos receberam este tratamento. Os doentes idosos podem ser considerados para QRT, mas cada caso deve ser analisado individualmente. São necessários mais estudos para orientar o tratamento nesta população.

	<70 anos n=23 (45,1%)	≥70 anos n=28 (54,9%)	P
Gênero [n; (%)]			
Masculino	19 (82.6)	26 (92.9)	0.390
Feminino	4 (17.4)	2 (7.1)	
Performance status (PS) (no diagnóstico) [n; (%)]			
0	6 (26.1)	10 (35.7)	0.172
1	16 (69.6)	13 (46.4)	
2	1 (4.3)	5 (17.9)	
Perda ponderal (no diagnóstico) [n; (%)]			
0%	14 (60.9)	16 (57.1)	0.895
5%	6 (26.1)	7 (25.0)	
10%	3 (13.0)	5 (17.9)	
Estadiamento [n; (%)]			
IIIA	10 (43.5)	17 (60.7)	0.070
IIIB	13 (56.5)	11 (39.3)	
Comorbilidades [n; (%)]			
Insuficiência cardíaca	-	4 (14.8)	0.076
Hipertensão arterial	7 (30.4)	20 (74.1)	0.002
Dislipidemia	5 (21.7)	12 (44.4)	0.091
Esquema de quimioterapia [n; (%)]			
Carboplatina	5 (21.7)	20 (71.4)	0.146
Cisplatina	18 (78.3)	8 (28.6)	
QRT [n; (%)]			
Sequencial	6 (26.1)	11 (39.3)	0.320
Concomitante	17 (73.9)	17 (60.7)	
Tratamento de segunda linha [n; (%)]			
Não	16 (69.6)	21 (75.0)	0.320
Sim	7 (30.4)	7 (25.0)	

PO14 – Adenocarcinoma do pulmão com metastização cutânea e esofágica: A propósito de um caso clínico
 Filipa Ramalho Fernandes¹; Paula Neves²; Alcina Tavares¹; Ildefonso Fidalgo²; João Correia²; Luís Ferreira¹

¹ Serviço de Pneumologia – Unidade Local de Saúde da Guarda E.P.E. – Hospital Sousa Martins; ² Serviço de Medicina Interna – Unidade Local de Saúde da Guarda E.P.E. – Hospital Sousa Martins

Palavras-chave: Adenocarcinoma do Pulmão, Metastização cutânea, Metastização esofágica

Introdução: O cancro do pulmão consiste na principal causa de morte por neoplasia, sendo o cérebro, fígado, glândulas supra-renais e osso os principais locais de metastização.

Resultados: Caso Clínico: Homem de 85 anos, sem hábitos tabágicos, com antecedentes de cardiopatia is-

quémica, carcinoma da próstata (braquiterapia há 2 anos) e 2 carcinomas basocelulares (excisados há 9 e 2 anos). Assintomático até há cerca de 3 meses altura em que refere aparecimento de lesões cutâneas hemorrágicas a nível da face tendo a histologia revelado metástase cutânea de carcinoma pouco diferenciado com células em anel-de-sinete.

Neste contexto, realizou Endoscopia Digestiva Alta que mostrou lesão ulcerada com bordos elevados a nível do esófago, cuja biópsia identificou mucosa esofágica extensamente infiltrada por adenocarcinoma de células pouco coesas com fenótipo em “anel de sinete”.

Apresentou fractura patológica do úmero esquerdo, com identificação de metastização óssea múltipla na cintigrafia óssea.

Para pesquisa de tumor primário oculto realizou tomografia computadorizada toracoabdominopélvica que identificou

massa sólida com 5,6x5,2 cm no Lobo Superior Direito, com captação heterogénea de contraste, que se estendia desde a pleura até à região hilar com envolvimento da artéria lobar superior, compatível com neoplasia do pulmão. Proposto para Biópsia Aspirativa Transtorácica cuja histologia identificou Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão.

Conclusões: Os autores apresentam este caso pela raridade da apresentação do Adenocarcinoma do Pulmão associado a metastização cutânea e esofágica.

A metastização esofágica e sobretudo cutânea associam-se a carcinoma pulmonar agressivo, com crescimento acelerado, e baixa sobrevivência média após diagnóstico.

PO15 – Tumor fibroso da pleura: Série de 4 casos clínicos

Maria João Oliveira¹; Sérgio Campainha¹; Sara Conde¹; Ana Barroso¹

¹ Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE

Palavras-chave: Neoplasia, Tumor fibroso da pleura

Introdução: O Tumor Fibroso da Pleura (TFP) é um tumor pleural raro, com origem mesenquimatosa, que representa menos de 5% de todas as neoplasias pleurais. Habitualmente o diagnóstico resulta de um achado radiológico. A imuno-histoquímica é extremamente útil na diferenciação entre TFP, mesotelioma, metástases de outros tumores malignos, reações inflamatórias e sarcomas. O TFP maligno é diagnosticado com base em critérios histológicos que incluem hiperplasticidade, mitose, pleomorfismo, hemorragia e necrose. A maioria dos TFP é benigna e de crescimento lento, sendo a terapêutica cirúrgica o tratamento de eleição, contudo 10-20% têm comportamento agressivo. A sobrevida média de doentes com todos os tipos de TFP é de 24 anos. As taxas de recidiva documentadas são de: 14% nos TFP malignos sésseis, 63% nos TFP malignos pediculados, <2% nos TFP benignos sésseis e de <14% nos TFP benignos pediculados.

Objectivos: Apresentação de 4 casos de TFP e breve revisão teórica sobre o tema.

Material e Métodos: Estudo observacional retrospectivo de 4 doentes seguidos numa Unidade de Pneumologia Oncológica, com diagnóstico de TFP, diagnosticados entre 01/2010 e 01/2015.

Resultados: Todos os doentes eram homens, com idade média de 69±15 anos. Nenhum tinha história de exposição

conhecida a asbestos, 2 (50%) eram não fumadores e os restantes ex-fumadores (carga tabágica média de 50 UMA). Um doente tinha antecedente de neoplasia da próstata. Ao diagnóstico, 2 doentes referiam tosse e toracalgia, os restantes estavam assintomáticos. Todos realizaram análises sanguíneas, telerradiografia e tomografia computadorizada torácicas. Dois (50%) tinham lesões à direita. Em todos os doentes foi realizada caracterização histopatológica. Três doentes foram submetidos a ressecção cirúrgica (2 cirurgias toracoscópicas vídeo assistidas e 1 toracotomia), com confirmação diagnóstica por exame extemporâneo, seguida de ressecção da massa e parte da pleura; o outro doente não foi submetido a cirurgia por doença cardíaca grave o que contra-indicou o procedimento ou outras. Todas as lesões ressecadas eram pediculadas. A dimensão destes 3 tumores variou entre 4 e 14cm. Em termos de histopatologia, as características mais importantes foram: presença de células fusiformes sem atipia, celularidade variável e colagénio. Na análise imuno-histoquímica: todos foram positivos para CD34 e vimentina (foi pesquisado Bcl-2 apenas num doente, que foi positivo). Não se registaram complicações. O seguimento mediano foi de 41 meses. Um doente faleceu por causa não relacionada com o TFP. Dos 3 doentes vivos e que mantêm seguimento, nenhum apresenta sinais de recidiva.

Conclusões: Nesta série apresentam-se 4 casos, 3 dos quais tiveram até agora um comportamento benigno, sem recidiva após ressecção cirúrgica completa. Embora os TFP possam ser curados por ressecção completa do tumor, é necessária uma vigilância clínica e radiológica a longo prazo, pela possibilidade de recidiva.

PO16 – Um olhar sobre o mesotelioma nos últimos 10 anos

Maria João Oliveira¹; Sérgio Campainha¹; Sara Conde¹; Ana Barroso¹

¹ Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE

Palavras-chave: Mesotelioma, Neoplasia da pleura

Introdução: O mesotelioma é uma neoplasia originada nas tunicas mesoteliais da pleura, peritoneu, vagina ou pericárdio. O mesotelioma maligno da pleura (MMP), é uma neoplasia rara, agressiva e de mau prognóstico. O diagnóstico de suspeição de MMP é levantado quando se combina história de exposição a asbestos, com alterações

imagiológicas típicas (radiografia torácica com alterações pleurais e derrame pleural, unilaterais). A clínica no MMP habitualmente é insidiosa, estando os sintomas respiratórios presentes em fases avançadas da doença. O diagnóstico é anatomopatológico.

Objetivos: Caracterizar os doentes com diagnóstico de MMP, seguidos numa Unidade de Pneumologia Oncológica, ao longo de 10 anos.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes seguidos em Consulta Externa de Pneumologia Oncológica, entre 01/2005 e 01/2015, com diagnóstico de MMP. A colheita dos dados foi realizada mediante análise do processo clínico. Analisaram-se variáveis sociodemográficas, performance *status*, método de diagnóstico, estadio, tratamento e sobrevida.

Resultados: Incluíram-se 18 doentes (11 homens), com idade média de 67±12 anos. Em 6 doentes o diagnóstico foi realizado após achado radiológico, os restantes apresentavam sintomatologia ao diagnóstico (destes, todos tinham performance status de 1). À data de diagnóstico: 15 doentes apresentavam estadio IV e 2 estadio III de doença. Foi realizada caracterização histológica em todos os doentes (as biópsias foram: pleural cega [6], pleural toracoscópica [5], cirúrgica [3], biópsia transtorácica [4]). Os subtipos histológicos distribuíram-se da seguinte forma: epitelial (10), papilar (1), bifásico (1), mesotelioma não especificado (6). 14 doentes foram tratados com quimioterapia (14 doentes – 1.ª linha, 8 doentes – 2.ª linha e 3 doentes – 3.ª linha), 3 com radioterapia paliativa (2 por metastização cerebral e 1 por metastização ganglionar periférica), 4 doentes não iniciaram tratamento por terem falecido durante a investigação diagnóstica. A sobrevida mediana foi de 5 (mínimo: 1; máximo: 185) meses, respetivamente. A sobrevida ao 1 ano foi de 38.9% (7 doentes) e aos 3 anos de 15.8% (3 doentes).

Conclusões: Neste estudo, tal como descrito na literatura, a maioria dos doentes tem sintomatologia apenas numa fase avançada da doença. Também em concordância com a literatura, o subtipo mais frequente foi o epitelial. Destacamos o caso de uma doente seguida na Unidade desde 2004 com diagnóstico de mesotelioma papilar pleural e peritoneal em 1999 e atualmente viva. Atendendo ao longo tempo de sobrevida e ao tipo histológico, foi decidido fazer estudo genético com pesquisa da mutação BAP1, que foi positiva.

Estes resultados permitem ainda concluir que apesar da raridade deste diagnóstico, tendo em conta o mau prognóstico, todos os casos suspeitos devem assumir prioridade diagnóstica.

PO17 – Manutenção com pemetrexedo no tratamento do carcinoma do pulmão de não pequenas células – A experiência do IPO do porto

Ivo Julião¹; Inês Sequeira¹; Sérgio Azevedo¹; Mariana Brandão¹; Inês Pousa¹; Ana Rodrigues¹; Júlio Oliveira¹; Isabel Azevedo¹; Marta Soares¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto

Palavras-chave: CPNPC, Adenocarcinoma, Pemetrexedo, Terapêutica de manutenção, Cancro do pulmão avançado

Introdução: Em Portugal, o cancro do pulmão foi responsável por uma mortalidade de 15,7 por 100.000 habitantes, no ano de 2011.

O cancro do pulmão de não pequenas células sem mutação indutora aufere menos hipóteses terapêuticas e um pior prognóstico. O tratamento de quimioterapia com base em platino tem sido usado como terapêutica *standard*, sendo que o subtipo histológico mostrou influenciar o prognóstico e a resposta. A utilização de pemetrexedo juntamente com o platino aumentou a sobrevivência dos doentes com histologia não escamosa. Ademais, o tratamento de manutenção com pemetrexedo em monoterapia após a quimioterapia inicial provou recentemente aumentar quer a sobrevivência livre de progressão quer a sobrevivência global.

Objetivos: Caracterizar a cohort de doentes com o diagnóstico de carcinoma do pulmão de não pequenas células avançado que realizaram terapêutica de manutenção com pemetrexedo, no Instituto Português de Oncologia do Porto.

Material e Métodos: Estudo longitudinal retrospectivo, pela colheita de dados em registo clínico e avaliação estatística das variáveis em estudo.

Resultados: Quarenta e quatro doentes foram tratados com pemetrexedo de manutenção no IPO do Porto, entre Maio de 2013 e Maio de 2016. A idade mediana foi de 58 anos (min:30 – max:77) e 68.2% eram homens (n=30). A manutenção foi iniciada aos doentes a quem se verificou resposta com a quimioterapia de indução, sendo a resposta estável a mais frequente (n=26, 57.8%). Foi reportada 1 resposta completa (2.2%). Foi realizada uma mediana de 6 ciclos de pemetrexedo de manutenção na população global (min:1 – max:39) e 12 doentes (27,3%) ainda se encontravam em tratamento com uma mediana de 7,5 ciclos de manutenção (min:4-máx:18). A melhor resposta obtida foi estabilidade da doença em

65,9% dos doentes (n=29), com os restantes 34.1% (n=15) a mostrar progressão. A mediana de seguimento foi de 12 meses desde o início da quimioterapia, a sobrevivência global no 1.º ano foi de 72,8% e a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 8 meses (IC 95% 5,6 – 10,4). Sem diferenças na análise multivariada. Foram reportados 46 eventos adversos, sendo os mais frequentes a astenia e as náuseas (n=23, 50,0% e n=10, 17,9% respetivamente).

Conclusões: A manutenção com pemetrexedo apresenta um número crescente de doentes tratados, alguns com benefício prolongado e duradouro. O número mediano de ciclos realizados na população analisada foi ligeiramente inferior ao relatado na literatura mas a sobrevivência global e livre de progressão foi semelhante à reportada, tendo em conta um curto tempo de seguimento. Ademais, uma grande percentagem dos doentes ainda se encontrava sob tratamento activo. A incidência de eventos adversos foi reduzida.

Assim, o tratamento de manutenção com pemetrexedo parece apresentar-se como uma opção válida nos doentes com cancro do pulmão NPC não escamosos, com objectivos de sobrevivência concretizáveis e um perfil de tolerância favorável.

PO18 – Carcinomas de células de merkel e carcinoma de pequenas células do pulmão – a necessidade do diagnóstico diferencial

Mariana Brandão¹; Ana Vítor¹; Inês Guerreiro¹; Cristina Oliveira¹; Ana Rodrigues¹; Júlio Oliveira¹; Inês Pousa¹; Isabel Azevedo¹; Marta Soares¹

¹ Instituto Português de Oncologia do Porto

Palavras-chave: Cancro do pulmão de pequenas células

Introdução: O carcinoma de células de Merkel (CCM) é um tumor cutâneo raro e agressivo, levando a invasão local e também a metastização à distância. O diagnóstico histológico pode ser desafiante, uma vez que o CCM é semelhante a vários outros tumores de células redondas, pequenas e azuis. O diagnóstico diferencial mais difícil é frequentemente com o carcinoma de pequenas células do pulmão metastático.

Material e Métodos: Revisão da literatura e do processo clínico.

Resultados: Mulher, de 75 anos, não fumadora, sem exposição ao fumo do tabaco ou da biomassa. Apre-

sentava quadro de tosse irritativa com 6 meses de evolução e, um mês antes da admissão, surgem múltiplos nódulos do couro cabeludo, eritematosos e dolorosos, com diâmetros entre 1 e 3 cm. Realizou biopsia excisional da lesão do couro cabeludo noutra Instituição que revelou um carcinoma neuroendócrino sugestivo de células de Merkel (cromogranina, sinaptofisina e CK7+; CK20 negativo). Efetuou também um TC tórax, que mostrou uma massa pulmonar hilar à direita (45x49mm) localizada ao lobo inferior direito, nódulo (7mm) no lobo superior direito, adenomegalias hilares direitas e subcarinais, nódulos hepáticos e nódulos em ambas as glândulas supra-renais. A broncofibroscopia mostrou lesão neoformativa, infiltrativa na parede lateral do brônquio lobar direito que condicionava estenose. A biopsia revelou carcinoma de pequenas células (TTF1+). Foi enviada à nossa Instituição, sendo que a 2.ª observação de lâminas da biopsia excisional do couro cabeludo foi compatível com metástase de carcinoma de pequenas células do pulmão, com imunofenótipo: Cam5.2+, CK20-, P63-, cromogranina+, sinaptofisina+, TTF1+. A 2.ª observação das lâminas da biopsia brônquica confirmou a existência de carcinoma de pequenas células do pulmão, com imunofenótipo: Cam5.2+, TTF1+, cromogranina+ e CK20-. Adicionalmente, a cintigrafia óssea revelou sinais de metastização óssea difusa. Tratando-se então de uma doente com carcinoma de pequenas células em estadio IV (metastização cutânea, hepática, óssea e supra-renal), foi proposta para quimioterapia com carboplatina e etoposido, associada a ácido zoledrónico. Após o 1.º ciclo, verificou-se diminuição do edema e eritema dos nódulos cutâneos. Ainda sob tratamento.

Conclusões: Os carcinomas de células pequenas, redondas e azuis exigem sempre a realização de um estudo imunohistoquímico detalhado, que deve ser integrado num estadiamento completo, de forma a se poder determinar qual a origem do tumor primário. Apesar de neste caso, a idade do doente (idosa), a zona de metastização (pele exposta ao sol) e a aparência clínica (nódulos eritematosos rapidamente progressivos) serem sugestivos de um CCM e apesar da ausência de história de tabagismo ou de exposição passiva, a realização de um estudo alargado, a nível imunohistoquímico (com CK20- e TTF1+) e de imagiologia foi determinante para se chegar ao diagnóstico final e, com isso, adequar a terapêutica à situação da doente.

PO19 – Carcinoma de pequenas células do pulmão: Casuística de um serviço

Ana Vitor Silva¹; Inês Guerreiro¹; Filipa Pereira¹; Clara Castro¹; Cristina Oliveira¹; Ana Rodrigues¹; Inês Pousa¹; Júlio Oliveira¹; Isabel Azevedo¹; Marta Soares¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto

Palavras-chave: Carcinoma de pequenas células do pulmão

Introdução: O carcinoma do pulmão de pequenas células (CPPC) representa 10 a 15% dos cancros do pulmão. Apesar da elevada taxa de resposta a quimioterapia e radioterapia caracteriza-se pelo rápido crescimento e desenvolvimento de metástases à distância.

Objectivos: Caracterização de doentes com CPPC do IPO Porto.

Material e Métodos: Estudo unicêntrico e retrospectivo de doentes com CPPC diagnosticados de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2015. Colheita de dados demográficos, clínicos e de seguimento, com recurso à revisão de processos clínicos. Análise descritiva e avaliação da sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier. Avaliação de diferenças entre curvas de sobrevivência pelo teste log rank.

Resultados: Foram incluídos 113 doentes com idade média de 65 anos (mín-máx 42-87), 88 (77,9%) do sexo masculino. À admissão a maioria dos doentes apresentava ECOG 0-1 (n= 73, 64,6%). Havia história de tabagismo em 91 doentes (80,6%). A análise do índice proliferativo Ki67 foi descrita em 24 doentes (21,2%), sendo maior ou igual a 50% em 17 doentes (70,8%). A maioria dos doentes apresentava metastização à distância ao diagnóstico (n=85, 75,2%), sendo os locais mais frequentes osso (n=48, 42,5%) e fígado (n=37, 32,7%). O estádio mais frequente era o IV (n=85, 75,2%). O tratamento inicial teve intuito paliativo em 91 doentes (80,5%), e 35 (31,0%) realizaram tratamento sintomático. O esquema de quimioterapia mais utilizado foi o duplete de platino e etoposídeo (n=73, 93,6%). A taxa de resposta global obtida foi 67,2%. A sobrevivência global (SG) mediana foi 7 meses (IC 95%: 4,8-9,2). Dos doentes submetidos a tratamento com intuito curativo (n=22, 19,5%), houve recidiva em 15 (71,4%), sendo a sobrevivência livre de doença mediana 10,8 meses (IC 95%: 6,5-15,1). Dos doentes sob tratamento paliativo houve progressão da doença em 36 (94,7%), sendo a sobrevivência livre de progressão mediana 6,4 meses (IC 95%: 6,1-6,7). A SG mediana dos doentes com Ki67 <50% foi 9,0 meses (IC 95%: 5,9-12,2) e a dos doentes com Ki67 ≥50% 6,3 meses (IC 95%: 3,2-9,5), não sendo detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (p=0,727). A

SG dos doentes sem metastização à distância ao diagnóstico foi significativamente superior à dos que apresentavam metastização (mediana de 16,6 meses, IC 95%: 5,0-28,2 versus 3,6 meses (IC 95%: 1,9-5,3, p<0,001).

Conclusões: Os resultados obtidos na nossa amostra são concordantes com a literatura existente. É urgente a descoberta de biomarcadores preditivos e de prognóstico bem como novas formas de tratamento.

PO20 – Adenocarcinoma do pulmão em doente com pneumoconiose do soldador: Um caso clínico

Ana Vitor Silva¹; Bianca Machado¹; Ana Luísa Cunha¹; Cristina Oliveira¹; Ana Rodrigues¹; Inês Pousa¹; Júlio Oliveira¹; Isabel Azevedo¹; Carlos Franco¹; Marta Soares¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto

Palavras-chave: Adenocarcinoma do pulmão, Pneumoconiose do soldador

Introdução: A pneumoconiose do soldador é uma doença pulmonar ocupacional que ocorre habitualmente após vários anos de exposição aos fumos de soldar. Esta exposição tem sido associada a um aumento de 25 a 40% de risco de cancro de pulmão.

Resultados: Homem de 59 anos, serralheiro, referenciado à Clínica de Pulmão por imagem pulmonar suspeita. Da história médica passada referia hipertensão arterial controlada com medicação habitual, negando hábitos tabágicos ou alcoólicos. Como exposição ocupacional referia contacto com fumos de metais. Em Dezembro de 2015 efectuou radiografia de tórax de rotina que revelou opacidade nodular com cerca de 27mm na metade inferior do pulmão direito. A TAC torácica mostrou neoformação suspeita com cerca de 43 mm e múltiplas formações ganglionares mediastínicas. O doente apresentava bom estado geral e ausência de alterações auscultatórias ou adenopatias palpáveis. A biópsia trans-torácica do nódulo suspeito revelou adenocarcinoma de origem pulmonar. A PET mostrava hipercaptação em adenopatias mediastino-hilares bilaterais. O doente foi submetido a ecoendoscopia (EBUS) com biópsia de adenomegalias suspeitas sendo a citologia negativa para células malignas. Após estudo foi realizada lobectomia inferior direita e esvaziamento mediastínico. O exame histológico da peça operatória revelou adenocarcinoma de padrões acinar (predominante), papilar e micropapilar, moderadamente diferenciado (G2), com invasão da pleura visceral e

permeação linfática e venosa, estadiado como pT2aN2R0M0. No parênquima pulmonar restante observavam-se depósitos de material exógeno de dois tipos, que se acumulavam tanto no interstício pulmonar como nos espaços alveolares no interior de macrófagos, compatíveis com partículas de ferro e alumínio. Identificava-se também acumulação das partículas descritas no interior da neoplasia e gânglios linfáticos isolados, ocupando extensamente o parênquima ganglionar, expandindo-o. Estes achados eram a favor de pneumoconiose do soldador. O doente foi proposto para realização de quimioterapia e radioterapia com intuito adjuvante.

Conclusões: Trata-se de um caso clínico interessante pelo diagnóstico simultâneo de duas patologias num doente assintomático. A apresentação da pneumoconiose do soldador sob a forma imagiológica de adenomegalias mediastínicas na ausência de alterações parenquimatosas é raramente descrita na literatura.

PO21 – Carcinoma NUT: um tumor raro e geneticamente bem definido

Mariana Brandão¹; Cristina Oliveira¹; Ana Vítor¹; Inês Guerreiro¹; Ana Rodrigues¹; Júlio Oliveira¹; Inês Pousa¹; Isabel Azevedo¹; Rui Henrique¹; Marta Soares¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto

Palavras-chave: Carcinoma NUT

Introdução: O carcinoma indiferenciado da linha média (NUT) é um tumor raro, pouco diferenciado, escamoso, agressivo, apresentando invasão loco-regional precoce e metastização à distância. O prognóstico é reservado, com uma sobrevivência mediana inferior a 1 ano. É caracterizado por um rearranjo somático do gene NUT, sendo o mais frequente a fusão BRD4-NUT [t(15;19)], mas existindo também a BRD3-NUT e outras "NUT-variants". Não existem terapêuticas standard, estando agora a ser investigado o papel dos inibidores da deacetalase das histonas como terapêutica-alvo.

Material e Métodos: Revisão do processo clínico e da literatura.

Resultados: Homem, 22 anos, sem antecedentes de relevo.

Por toracalgia esquerda, febrícula e hipersudorese com 3 meses de evolução, realizou TC tórax em Janeiro/2016: vários espessamentos nodulares pleurais à esquerda, volumoso derrame pleural, com atelectasia passiva do pulmão homolateral e desvio do mediastino; adenopatias mediastí-

nicas, a maior com 27mm. Broncofibroscopia: redução do calibre do lobo inferior esquerdo por provável compressão extrínseca. O escovado e lavado brônquicos foram negativos para células malignas. Realizada toracoscopia com biópsia de implantes pleurais, descorticação, talcagem e colheita de líquido pleural. Resultado da biópsia: células pequenas de núcleos irregulares com transformação abrupta para pequenos ninhos de células maiores com aparente diferenciação pavimentosa; índice mitótico de 40 mitoses/10CGA; imunohistoquímica: AE1/AE3+, Cam5.2+, P63+, CD34+, vimentina+, NUT+, INI1+, CK7 focal, EMA focal, SMA+ nas células grandes. Negatividade para WT1, CD99, S100, bcl2, desmina, sinaptofisina, CD56, cromogranina ou calretinina. Quadro morfológico compatível com carcinoma NUT.

Foi enviado à nossa Instituição, tendo o PET demonstrado envolvimento maligno pleural esquerdo e metastização ganglionar subcarinal, pericardiofrênica esquerda e abdominal superior. Análise citogenética: ausência da translocação BDR4-NUT, não tendo sido no entanto pesquisadas outras translocações.

Foi proposto para quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina e cisplatina (esquema CAP), tendo realizado 2 ciclos até 21.03.2016, com melhoria sintomática.

Foi enviado a uma Instituição estrangeira, para inclusão em ensaio clínico de fase 1, para terapêutica alvo com inibidores de BET, que realizou entre 12.04 e 04.08.2016. Por progressão de doença a nível pleural e esplênica (infiltração de novo), foi reenviado à nossa Instituição, tendo retomado quimioterapia com CAP em Agosto/2016.

Conclusões: O carcinoma NUT é um tumor raro e que exige um alto índice de suspeição, de forma a ser realizado o diagnóstico diferencial com outros tumores pouco diferenciados (ex.: tumor desmoplásico de células pequenas e redondas ou o sarcoma de Ewing). Apesar da existência de novas terapêuticas-alvo, que estão em fase de investigação, o prognóstico continua a ser muito desfavorável.

PO22 – Broncoscopia na reavaliação do tratamento da neoplasia do pulmão

Jorge Dionísio¹; Claudia Guerreiro²; José Duro Da Costa¹

¹IPOPLFG; ²Hospital Faro

Palavras-chave: Cancro do pulmão; Broncoscopia; Reavaliação

Introdução: Vários métodos de avaliação da taxa de resposta ao tratamento da neoplasia do pulmão (NP) têm

sido desenvolvidos. Os critérios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), baseam-se em dimensões medidas em TAC e classifica a resposta em Completa ou Parcial, Doença Estável ou Progressão. Mais recentemente tem sido referida a possível utilidade de critérios baseados em PET – PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors). Contudo, a avaliação da resposta por TAC não leva em linha de conta com os aspectos broncoscópicos, particularmente quando existem alterações endobrônquicas.

Objetivos: Avaliar através de broncoscopia e biópsia brônquica a resposta local ao tratamento da neoplasia pulmonar em doentes com envolvimento endobrônquico inicial e avaliar a sua concordância com os dados de TAC.

Material e Métodos: Efectuado estudo retrospectivo incluindo doentes com NP diagnosticados por biópsia brônquica e reavaliados com TAC e broncoscopia após tratamento (quimioterapia ou radioterapia) entre 2000 e 2015.

Resultados: Foram incluídos 68 doentes com NP: predomínio de homens (80%); idade média – 61 anos. Predomínio de NP – não pequenas células – 73%, e de NP de pequenas células – 17%. Os aspectos endobrônquicos mais frequentemente observados na avaliação inicial foram a presença de massa tumoral (44%), infiltração da mucosa (30%) e neovascularização (12%). 44% dos doentes foram submetidos a quimioterapia, 27% a quimioradioterapia concomitante, 17% a quimioradioterapia sequencial, 8% a radioterapia e 4% a inibidores da tirosina quinase.

Após tratamento a avaliação imagiológica revelou resposta parcial em 55%, doença estabilizada em 21%, resposta completa em 15% e progressão em 9%.

À data da avaliação broncoscópica a TAC mostrava características de progressão em 50% (local – 77%; regional – 23%) e em 29% não havia evidência de progressão endobrônquica. A evidência de progressão obtida por biópsia brônquica foi obtida em 54% dos doentes e em 2 foram diagnosticados segundos tumores primários. Foi encontrada uma concordância de 58% entre os achados de TAC e da broncoscopia. A resposta por TAC foi subavaliada em 24%.

Conclusões: Apesar da broncoscopia não fazer parte dos critérios de avaliação de resposta, ela pode ter um papel importante na reavaliação da NP, quer através da identificação de lesões não valorizadas na TAC quer pelo diagnóstico de segundos tumores primários interpretados normalmente como progressão em novo foco tumoral.

PO23 – Neoplasias sequenciais do pulmão

Teresa Martin¹; Jorge Dionisio¹; Teresa Almodovar¹; J. Duro Da Costa¹

¹ Instituto Português de Oncologia de Lisboa

Palavras-chave: Neoplasias sequenciais, Lesões metá-cronas

Introdução: O diagnóstico de neoplasias pulmonares sequenciais é um facto invulgar. Apresentam-se 2 casos clínicos de doentes com neoplasias primárias de histologia diferente.

Resultados: Homem, 72 anos, funcionário público aposentado, fumador (72 UMA), com bronquite crónica.

Dispneia de esforço, cansaço e tosse com expectoração hemoptóica com 10 dias de evolução. Dor interescapular e perda ponderal (3kg) associada.

Estudo radiológico: lesão de 6 cm no LSE, adenopatia hilar homolateral e lesão nodular no LID. Broncofibroscopia (BF): oclusão quase total do BLSE por infiltração, alargamento e distorção dos esporões de divisão esquerdos com diminuição do BLIE. Citologia do escovado brônquico: carcinoma do pulmão de pequenas células (CPPC). Por CPPC estadio IV (T4N2M1), foi submetido a 6 ciclos de cisplatina + etoposido com melhoria clínica e diminuição da lesão para 2 cm com lesões cicatriciais. A lesão do LID duplicou o seu diâmetro, com aumento das adenopatias hilares esquerdas, pelo que realizou BF com escovado distal em B7 com citologia positiva para carcinoma do pulmão não pequenas células (CPNPC). Biópsias do BLSE negativas. Submetido a RT (60 Gy), que concluiu mas acabando por falecer no contexto de taquidistritmia e insuficiência respiratória.

Mulher, 53 anos, empregada de escritório, fumadora (30 UMA). Linfoma de Hodgkin mediastínico aos 27 anos, tratado com QT.

Edema cervical, mais acentuado à direita com 1 mês de evolução, e edema do MS direito e da face nos últimos 15 dias. Sem sintomas constitucionais ou respiratórios.

Radiologicamente, massa no LSD (4.4 x 6.9 x 6.4) infiltrando o mediastino e o tronco venoso braquio-cefálico. BF: compressão extrínseca da traqueia. Biópsias traqueais: CPPC, estadio IIIB (T4N2M0). Terapêutica com cisplatina + etoposido (4 ciclos) e RT (56 Gy) concomitante, com resolução do síndrome da veia cava superior e remissão completa nos estudos de reavaliação. Realizou RT CE profiláctica. Manteve remissão da doença durante 3 anos, altura em que se documenta nódulo atípico no

lobo médio, com aumento dimensional progressivo. As BF mostraram mucosa hiperemiada, com citologia negativa. PET: SUV 2.01 na lesão. Submetida a lobectomia média com linfadenectomia mediastínica, documentando-se Adenocarcinoma papilar bem diferenciado do pulmão, T1aN0M0-estadio I. Mantém acompanhamento.

Conclusões: Apesar da raridade, estes casos sustentam o investimento diagnóstico de lesões pulmonares metastáticas, de natureza pouco evidente (metástases vs lesão primária).

PO24 – Diagnóstico de tumores pulmonares síncronos a partir de metástase cecal

Sara Almeida Heleno¹; Miguel Afonso¹; Marta Gomes¹; Cláudia Pinto¹; Teresa Gomes¹; Ana Fernandes¹

¹ Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro

Palavras-chave: tumores, síncronos, pulmão

Introdução: A expressão “tumores síncronos” refere-se à deteção simultânea de duas lesões neoplásicas primárias, de tipos patológicos diferentes, e não correspondendo a metastização. As lesões, de carácter maligno, parecem desenvolver-se de forma independente e o seu mecanismo de desenvolvimento ainda não é completamente conhecido. No que diz respeito ao pulmão, a ocorrência de tumores primários síncronos é bastante rara.

Resultados: Apresenta-se o caso clínico de um homem de 75 anos, ex-fumador, com antecedentes de doença diverticular do cólon esquerdo com história de retorragias com um ano de evolução e transitoriamente hemoptises mínimas. No decorrer da investigação constatada lesão ulcerada ao nível do cego, cujo exame histológico foi compatível com metástase de carcinoma do pulmão de pequenas células. Concomitantemente, verificou-se a presença de uma massa pulmonar no lobo superior do pulmão direito, com extensão pleural, que foi abordada por biópsia transtorácica, revelando adenocarcinoma pulmonar com mutação EGFR no exão 19. Após estadiamento e discussão clínica em reunião multidisciplinar oncológica iniciou quimioterapia paliativa com platino e etoposídeo com resposta parcial de ambos os subtipos histológicos.

Conclusões: Além de se tratar de uma situação clínica rara, o presente caso clínico demonstra a complexidade na abordagem dos tumores síncronos, a qual pode ter implicações terapêuticas e prognósticas importantes.

PO25 – Cessação tabágica previamente ao início de quimioterapia em doentes com cancro do pulmão não pequenas células em estadio avançado: Influência no prognóstico

Rita Linhas¹; Aurora Mendes¹; Sérgio Campinha¹; Sara Conde¹; Ana Barroso¹

¹ Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

Introdução: A associação entre tabagismo e mortalidade por cancro do pulmão (CP) é bem conhecida. Alguns estudos têm mostrado uma diminuição da sobrevida em doentes com cancro do pulmão não-pequenas células (CPNPC) em estadios precoces que continuam a fumar após o diagnóstico. Está documentado que a manutenção dos hábitos tabágicos em doentes com CPNPC metastático aumenta a resistência à terapêutica sistémica, no entanto, o impacto da cessação tabágica durante o tratamento na evolução destes doentes não está bem definido.

Objectivos: Avaliar o impacto da cessação tabágica, antes do início da quimioterapia (QT), na sobrevivência em doentes com CPNPC em estadio avançado.

Material e Métodos: Foram analisados todos os doentes diagnosticados com CPNPC metastático no nosso centro entre janeiro de 2010 e junho de 2016. Os doentes definidos como fumadores aquando do diagnóstico e tratados com, pelo menos, um ciclo de QT foram incluídos. As características clínicas, evolução e sobrevida foram analisadas e comparadas nos doentes que pararam de fumar antes e depois do início da QT.

Resultados: Cento e treze doentes foram incluídos [idade média de 59±10 anos; 89.4% (n=101) do género masculino]. O tipo histológico mais predominante foi o adenocarcinoma (70.8%) e os locais mais comuns de metástases foram o pulmão, osso e cérebro (35.4%, 23.9% e 23%, respetivamente). A maioria dos doentes apresentava *performance status* (PS) de 1 e ausência de perda ponderal na altura do diagnóstico (53.1% e 58.4%, respetivamente) e a comorbilidade mais prevalente foi a hipertensão (19.5%). A carga tabágica média foi 51±23 UMA e 81,4% dos doentes fumavam acima de 30 UMA. O esquema de QT mais utilizado foi o de platina combinada com pemetrexed (63.7%).

Os doentes que pararam de fumar antes da QT apresentaram uma maior sobrevivência mediana (SM), embora sem significado estatístico (8 vs. 7 meses; p=0,478). Foram observados resultados semelhantes nos fumadores pesados (≥30 UMA), com uma SM de 6.5 vs. 8 meses

($p=0,674$). A análise multivariada mostrou apenas a influência do tipo de QT na sobrevida.

Conclusões: Embora na nossa amostra não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, a SM foi superior nos doentes que pararam de fumar antes do início da QT, mesmo em fumadores pesados. Está documentado que os hábitos tabágicos continuados após início da QT afetam negativamente a resposta ao tratamento e a qualidade de vida, e portanto a cessação tabágica deve ser incentivada mesmo nesta população de doentes.

PO26 – Metástase cutânea de um carcinóide atípico, uma raridade

Nuno China Pereira¹; Rita Linhas¹; Sara Conde¹; Sérgio Campainha¹; Rita Guedes¹; David Tente¹; Agostinho Sanchez¹; Ana Barroso¹

¹Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

Introdução: Os tumores carcinóides são habitualmente encontrados no tracto gastrointestinal e sistema respiratório, representando 1 a 2% de todos os tipos de tumores pulmonares. Classificam-se em típicos e atípicos, consoante a taxa mitótica e áreas de necrose presentes. Metástases cutâneas destes tumores estão pontualmente descritas na literatura, manifestando-se em fases tardias da doença e impondo um vasto leque de diagnósticos diferenciais.

Material e Métodos: Os autores apresentam o caso de uma doente, 39 anos, seguida na Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos do CHVNG por antecedentes de tumor carcinóide pulmonar atípico em estadio Ia, submetido a lobectomia superior direita em 2007. Em seguimento até 2015 sem evidência de recidiva, altura em que re-

fere nódulo subcutâneo localizado ao flanco direito, doloroso à palpação, e que motivou pedido de ecografia. Ecograficamente descrevia-se formação nodular hipoe-cogénica subcutânea de 4mm, sugestiva de quisto epidérmico. Por discreto aumento lesional, decidido realizar biópsia excisional da mesma. Observado em microscopia, tecido conjuntivo fibro-adiposo ocupado por neoplasia, constituída por células dispostas em toalha, pequenos agregados ou trabéculas, com citoplasma abundante fracamente eosinofílico, com núcleos de cromatina fina e dispersa; imunofenotipagem: Ck 7 –, Ck 20 –, TTF1 +, cromogranina +, sinaptofisina +, CD56 +. Assumido quadro morfológico compatível com metástase de neoplasia neuroendócrina bem diferenciada do pulmão. ATC toraco-abdomino-pélvica de controlo não apresentava alterações. A PET dotanoc evidenciava captação discretamente aumentada no tecido celular subcutâneo na região lombar direita, tendo por esta razão realizado alargamento do retalho cutâneo, onde não foram identificadas estruturas residuais de neoplasia descrita. Em consulta de grupo, foi decidido efectuar carboplatina e etoposídeo. Tem mantido seguimento clínico e imagiológico, não havendo até à data evidência de recidiva.

Conclusões: O caso descrito tem como intuito expor aos leitores a raridade de uma metástase cutânea com origem num tumor carcinóide pulmonar atípico. De acordo com revisão da literatura foram reportados cerca de 30 casos de envolvimento cutâneo com origem em tumores carcinóides de locais primários diversos, não estando discriminados quais o que têm origem pulmonar. Enfatiza-se, ainda, a necessidade de vigilância a longo prazo destes tumores e a necessidade de impor diagnósticos diferenciais em lesões cutâneas, com ávida procura pelo diagnóstico final.



NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DO GRUPO DE ESTUDOS DO CANCRO DO PULMÃO

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

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA GECP
ANEXO I**

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

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

Nome dos autores:

1. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

2. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

3. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

4. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

5. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

6. _____

Conflitos de interesse: Sim* Não Assinatura _____

* Indicar os conflitos de interesse de cada autor: _____

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

Sim Não

Em 2015, o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
teve o apoio de:







Por cada porta aberta pode uma descoberta ser feita.

Lilly Oncologia

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

Investigação para pessoas.