

# Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. XVIII, N.º 1; 2021

## EDITORIAL

**A importância de publicar**  
*Helder Novais e Bastos*

## ARTIGO DE REVISÃO

**Estado da arte da radioterapia estereotáxica para  
carcinoma do pulmão de não pequenas células  
– Experiência de uma instituição**

*Catarina Travancinha, Nelson Ferreira, Raquel Barroso,  
Susana Esteves, Miguel Labareda, João Fonseca,  
Telma Antunes*

## ARTIGOS RETROSPECTIVOS

**LENT score in prognostic assessment of malignant  
pleural effusion – the impact of target therapy**

*Sofia Sousa, João Caldeira, Ana Figueiredo, Fernando Barata*

**Análise descritiva da expressão de PD-L1 em biopsias  
de carcinoma de não pequenas células do pulmão:  
experiência de dois anos em Hospital terciário**

*Carolina Estima Fleming, Paula Fidalgo, Hugo Miranda,  
Raquel Romão, António Araújo, José Ramón Vizcaíno*

## CASO CLÍNICO

**Pesquisa de mutação T790M sequencial e alteração  
da abordagem terapêutica após 2 linhas de quimioterapia  
– caso clínico**

*Fernanda Estevinho, Ana Catarina Silva, Luís Cirnes,  
Teresinha Amaro*



# Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão



## Corpo Redatorial

Fernando José Barata  
*Editor*  
Maria Margarida Felizardo  
*Editora Associada*  
Paula Alexandre Fidalgo  
*Editora Associada*

## Conselho Científico

Ana Carla e Sousa – *Ciências Básicas*  
Ana Conceição Rodrigues – *Terapêutica Médica*  
Ana Isabel Ribeiro – *Patologia*  
Analisa Filomena Ribeiro – *Patologia*  
Catarina Travancinha – *Radioncologia*  
Conceição Souto-Moura – *Patologia*  
Cristina Rodrigues Tavira – *Cirurgia*  
Daniel José Coutinho – *Técnicas Endoscópicas*  
Francisco Teixeira Brandão – *Imagiologia*  
José Gonçalves Paupério – *Cirurgia*  
Jorge Manuel Dionísio – *Técnicas Endoscópicas*  
José Luís Costa – *Ciências Básicas*  
Júlio Manuel Oliveira – *Investigação*  
Margarida Pinho Dias – *Terapêutica Médica*  
Maria Encarnação Teixeira – *Investigação*  
Maria Fernanda Estevinho – *Investigação*  
Maria Gabriela Fernandes – *Terapêutica Médica*  
Pedro Filipe Fernandes – *Cirurgia*  
Rita Daniela Gomes – *Terapêutica Médica*  
Telma Silva Lopes – *Terapêutica Médica*  
Tiago Filipe Figueiredo – *Radioncologia*  
Tiago Jorge Pereira – *Imagiologia*

## Direção do GECP

Maria Teresa Almodovar  
*Presidente*  
Ana Maria Figueiredo  
*Secretária*  
Paulo Serafim Costa  
*Tesoureiro*  
Ana Maria Barroso  
*Vogal*  
Marta Alexandra Rocha  
*Vogal*



GRUPO de ESTUDOS  
do CANCRO  
PULMÃO do

## Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 18. Número 1, 2021

### Editorial

- A importância de publicar ..... 5  
*Helder Novais e Bastos*

### Artigo de revisão

- Estado da arte da radioterapia estereotáxica para  
carcinoma do pulmão de não pequenas células  
– Experiência de uma instituição ..... 7  
*Catarina Travancinha, Nelson Ferreira, Raquel Barroso,  
Susana Esteves, Miguel Labareda, João Fonseca,  
Telma Antunes*

### Artigos retrospectivos

- LENT score in prognostic assessment of malignant  
pleural effusion – the impact of target therapy..... 23  
*Sofia Sousa, João Caldeira, Ana Figueiredo,  
Fernando Barata*

- Análise descritiva da expressão de PD-L1 em biopsias  
de carcinoma de não pequenas células do pulmão:  
experiência de dois anos em Hospital terciário ..... 29  
*Carolina Estima Fleming, Paula Fidalgo, Hugo Miranda,  
Raquel Romão, António Araújo, José Ramón Vizcaíno*

### Caso clínico

- Pesquisa de mutação T790M sequencial e alteração  
da abordagem terapêutica após 2 linhas de quimioterapia  
– caso clínico ..... 37  
*Fernanda Estevinho, Ana Catarina Silva, Luís Cirnes,  
Teresinha Amaro*



GRUPO de ESTUDOS  
do CANCRO  
PULMÃO do

## A importância de publicar

O número de publicações é uma das medidas mais usadas para definir o nível acadêmico e a qualidade do currículo de um médico. É, contudo, uma régua que não mede o verdadeiro valor clínico, na capacidade de fazer um diagnóstico brilhante ou da sua competência técnica, e muito menos mede o nível da sua dedicação profissional e a capacidade de criar uma relação empática com o doente. Portanto, publicar pode não ser muito importante para a maioria dos médicos, cuja missão principal é tratar pessoas, e que acabam por evoluir na sua carreira em resultado da experiência acumulada, senso clínico aperfeiçoado por vários anos de prática, reconhecimento e gratidão dos seus pacientes. Afinal, não é esse um dos aspectos mais belos da nossa arte?...

Porém, um médico com hábitos de publicação ganha crédito na sua área, é considerado uma referência pelos seus pares e acaba, inevitavelmente, por influenciar a prática dos demais. Isso acontece por várias razões. Em primeiro lugar, porque a publicação é o veículo preferencial de divulgação dos resultados de investigação original, que eventualmente terão impacto na prática clínica. É conhecido o adágio de que só o que é publicado é que existe. Ou seja, para que a nossa experiência tenha realmente impacto na comunidade médica, não basta aclamá-la, precisamos de a descrever detalhadamente, com métodos reproduzíveis e demonstração da evidência de que essa actuação produz resultados. Não nos esqueçamos, também, que publicar é habitualmente o resultado final de um longo percurso de perseverança, partindo de uma hipótese ou pergunta de investigação, estruturação de um protocolo para a testar, registo dos seus resultados, transcrição destes para um artigo científico e finalmente propô-lo a publicação. O próprio exercício de escrita exige um enorme trabalho de pesquisa bibliográfica, condensando em escassos parágrafos as ideias fundamentais de dezenas ou até centenas de referências. Este processo, por vezes longo, permite ao autor manter-se actualizado com os estudos mais recentes, e ajuda-o mais eficazmente a organizar mentalmente os seus conhecimentos, através de repetidas seqüências de pesquisa, leitura e escrita. Por consequência, é um processo com o potencial de nos tornar melhores médicos, traduzindo-se directamente na melhoria dos cuidados de saúde. Por outro lado, o autor desenvolve elevadas capacidades comunicativas. Uma das coisas que mais me impressiona nos especialistas que mais publicam é a clareza do seu discurso, a forma lúcida e informada com que conseguem transmitir ideias complexas. Tal como na conhecida frase, atribuída a Albert Einstein: "Se tu não consegues explicar algo de forma simples, tu não o compreendes suficientemente bem." Ora, um investigador sabe bem o que escreve, e um autor compreende melhor do que ninguém a sua investigação.

Poder-se-á dizer que publicar é também um dever, inscrito na nossa generosa missão de partilha de conhecimentos com os colegas. Existe uma certa admiração, quase "religiosa", para com os nossos

mentores e, em certa medida, isso também se aplica a quem nos oferece a sua publicação. É esta prática que permite que o mais avançado estado da arte beneficie o maior número de doentes possível. Apesar da nobreza do acto, existem aspectos igualmente práticos que são decisivos na motivação de publicar. Reservei para a última parte deste texto uma visão pessoal sobre a importância que as publicações tiveram na minha curta carreira. Um propósito fundamental é na candidatura a um emprego. Continuo a considerar que o meu artigo mais importante foi o primeiro, por duas razões principais. Primeiro, pela aprendizagem e pelo desbloquear de uma série de anseios e dúvidas relativamente a esse processo. Em segundo, porque me abriu portas para um lugar na academia, como assistente convidado de uma escola médica que não me conhecia. No currículo do jovem candidato, recém-licenciado, constava um artigo publicado em revista indexada e com factor de impacto, de uma investigação realizada ainda em fase pré-graduada, numa área bem distinta daquela que vários meses mais tarde viria a abraçar como especialidade médica. Sei hoje que essa informação curricular foi preponderante no sucesso da minha candidatura, e reconheço a importância que a experiência da docência teve no meu desenvolvimento pessoal. Outro propósito prático da publicação é a obtenção de um grau. A publicação de artigos foi valorizada na classificação final do exame de especialidade, e será daqui a breves anos na progressão da carreira médica para o grau de consultor. Existe também um mínimo de artigos publicados para a conclusão dos estudos conducentes a grau académico, nomeadamente mestrado ou doutoramento. Mais tarde, na candidatura a financiamento para projectos de investigação, o histórico de publicações do investigador principal confere sempre uma vantagem competitiva.

Para um médico, independentemente do genuíno prazer que se retire em investigar e em ver o nosso trabalho publicado, existem ganhos objectivos para o autor, pela credibilidade que ganha e se traduz em maiores oportunidades para a sua carreira, ou seja simplesmente para patentear a nova descoberta que resultou da sua investigação. “*Publish or perish*” (publique ou pereça)<sup>1</sup> é uma máxima bem conhecida no mundo académico e científico, associando a importância de publicar à própria existência, como se tratasse de um pensamento cartesiano, “publico, logo existo”. A urgência em publicar acarreta simultaneamente alguns riscos, na prossecução de estudos sem verdadeiro interesse prático, produzindo publicações fúteis em revistas científicas de duvidosa qualidade, que hoje proliferam e, por vezes, afasta-nos perigosamente da nossa missão assistencial. O futuro certamente demonstrará que a importância de publicar deve estar aliada, e não se sobrepor, à dedicação clínica.

Helder Novais e Bastos








## REFERÊNCIAS

1. Coolidge HJ, editor. United States: Books for Libraries; 1932. Archibald Cary Coolidge: Life and Letters; p. 308



# Estado da arte da radioterapia estereotáxica para carcinoma do pulmão de não pequenas células – Experiência de uma instituição

## *Stereotactic body radiotherapy in primary lung disease: Experience of a portuguese center*

Catarina Travancinha<sup>1,\*</sup> , Nelson Ferreira<sup>2</sup> , Raquel Barroso<sup>2</sup> , Susana Esteves<sup>3</sup> , Miguel Labareda<sup>2</sup> , João Fonseca<sup>2</sup> , Telma Antunes<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE e Instituto CUF Oncologia

<sup>2</sup> Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Estatística, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup> Serviço de Radioterapia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

\*travancinha@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (SBRT) é a principal alternativa à cirurgia para doentes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPNPC) em estágio clínico I ou II que apresentem comorbilidades significativas que impeçam a ressecção segura ou para aqueles que recusem a cirurgia.

**Métodos:** Foram analisados os doentes com CPNPC em estágio clínico I ou II tratados com SBRT na nossa instituição, entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2019, retrospectivamente. As características dos doentes, resultados relacionados com o tratamento e toxicidades foram analisados. As taxas de controlo e sobrevivência foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. As toxicidades aguda e tardia foram classificadas de acordo com o CTCAE v4.0.

**Resultados:** Foram identificados 110 doentes, 78 homens e 32 mulheres, com uma idade mediana de 75,5 anos (50-90 anos) e um *status performance* ECOG de 0 ou 1 em 73% desses doentes. Biópsia comprovada em 65% dos casos, dos quais 36% eram adenocarcinomas (ADC) e 21% carcinomas pavimento-celulares (CPC). 65% dos doentes foram estadiados como IA (T1N0), 33% como IB (T2aN0) e 2% como IIB (T3N0), todos estadiados clinicamente com PET-CT. A maioria dos tumores (70%) tinha localização periférica, e a mediana de tamanho era de 24.3mm. 48 Gy em 4 frações foi o esquema mais utilizado (70%), seguido de 50 Gy em 5 frações (17,3%). 110 doentes foram elegíveis para avaliação de recidiva. Com um *follow-up* mediano de 53 meses (IC95% 42 a 57 meses), 32 doentes (29.1%) tiveram recidiva da doença, dos quais: 10% local, 7.3% regional e 22.7% à distância. O controlo local (CL) aos 2 e 5 anos foi de 91% e 85%, respectivamente. Ainda aos 2 e 5 anos, o controlo regional (CR) foi de 92% em ambos os casos, a sobrevivência livre de metástases (SLM) de 80% e 67% e a sobrevivência global (SG) de 75% e 45%, respectivamente. SG mediana foi de 51,3 meses. Nenhuma toxicidade de grau  $\geq 3$  foi relatada. Toxicidade tardia de grau 2 ocorreu em 26% dos doentes (11% pneumonite, 7% fadiga, 2% fractura de costela, 4% dor na parede torácica, 2% esofagite). Os factores de prognóstico correlacionados com melhor SG foram a idade inferior a 70 anos ( $p=0.03$ ), o sexo feminino ( $p=0.005$ ), a ausência de comorbilidades cardíacas e/ou pulmonares ( $p=0.03$ ) e o bom performance status 0-1 ( $p=0.001$ ).

**Conclusão:** Na nossa população de doentes com CPNPC em estágio inicial (I/II) tratados com SBRT, foi alcançado um controlo local e resultados de sobrevivência muito favoráveis, com ótimo perfil de toxicidade, resultados comparáveis com séries publicadas na literatura, reforçando assim o papel da SBRT como tratamento seguro e eficaz nestes doentes.

**Palavras-chave:** CPNPC, Radioterapia estereotáxica fraccionada, SBRT, Carcinoma do pulmão, estágio precoce

---

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida.  
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

**Background:** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is the primary alternative to surgery for patients with clinical stage I or II non-small cell lung cancer (NSCLC) who have significant comorbidity that precludes safe resection and for those who refuse surgery.

**Methods:** Patients with clinical stage I or II NSCLC treated with SBRT in our institution between January 2015 and December 2019 were retrospectively analyzed. Patient characteristics, treatment-related outcomes and toxicities were analyzed. Control and survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method. Acute and late toxicities were graded according to the CTCAE v4.0.

**Results:** 110 patients were identified, 78 men and 32 women, with a median age of 75,5 years (50-90 years), and a ECOG performance status of 0 or 1 in 73% of these patients. Of the biopsy proven cases (65%), 36% were adenocarcinomas and 21% were squamous cell carcinomas. 65% patients were staged as IA (T1N0), 33% as IB (T2aN0) and 2% as IIB (T3N0), all of which were clinically staged with PET-CT. The majority of the tumors (70%) were peripherally located, with a median size of 24.3mm. 48Gy in 4 fractions was the most prescribed scheme (70%), followed by 50Gy in 5 fractions (17.3%). 110 patients were eligible for assessment of recurrence. With a median follow-up of 53 months (IC95% 42 to 57 months), 32 patients (29.1%) had disease recurrence, of which 10% failed locally, 7.3% had regional failure and 22.7% distant failure. The 2- and 5-year local control was 91% and 85%, respectively. The 2- and 5-year regional control were both 92%, and the distant metastasis free survival and overall survival (OS) were 80% and 67%; 75% and 45%, respectively. Median OS was 51,3 months. No grade 3 toxicity was reported. Late grade 2 toxicity occurred in 26% of patients (11% pneumonitis, 7% fatigue, 2% rib fracture, 4% chest wall pain, and 2% esophagitis). Prognostic factors correlated with better OS were: age <70 years ( $p = 0.03$ ), female gender ( $p = 0.005$ ), absence of cardiac and/or pulmonary comorbidities ( $p = 0.03$ ) and good performance status 0-1 ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** High rates of local control were achieved in our population of early stage NSCLC patients treated with SBRT, with good survival outcomes and toxicity profile, comparable to other published data. SBRT is safe and efficacious in the definitive treatment of patients with early stage NSCLC (I/II).

**Key-words:** NSCLC, Stereotactic Radiotherapy, SBRT, lung cancer, early stage

---

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a causa mais frequente de morte por doença oncológica, sendo responsável por cerca de 13% de todos os diagnósticos e 28% de todas as mortes por cancro. A histologia mais frequente é o CPNPC, contando com 65% dos diagnósticos. Estima-se que o diagnóstico em estágio inicial (I e II) corresponda a 15-20% dos casos e que aumente nos próximos anos devido a programas de rastreio. O tratamento de escolha para o CPNPC em estágio I (T1-T2N0) é a ressecção cirúrgica, que resulta em taxas de sobrevivência a 5 anos de 60 a 70%. No entanto, há doentes com CPNPC em estágio inicial que são incapazes de tolerar a ressecção cirúrgica ou o período de recuperação pós-operatória devido a várias comorbilidades<sup>1,2</sup>.

A SBRT é um tratamento de radiação de alta dose, não invasivo, muito conformado, e de elevada precisão, em que doses ablativas são administradas em 1 a 5 tratamentos. Vários ensaios internacionais mostraram que SBRT oferece altas taxas de controlo tumoral com poucos efeitos tóxicos graves na maioria dos doentes. Embora a cirurgia tenha sido, e continue a ser, o tratamento nos doentes com doença operável, a conveniência, não invasividade e resultados favoráveis na doença clinicamente inoperável, logicamente levaram ao interesse no uso de SBRT para todos os doentes. Neste momento é considerada o *standard of care* para doentes com CPNPC em estágio inicial clinicamente inoperável, de elevado risco operatório ou nos doentes que recusam a cirurgia<sup>3-5</sup>.

Do ponto de vista biológico, a vantagem de fornecer doses mais altas combina-se com a vantagem de um tempo global de tratamento curto. Vários estudos de dose-resposta demonstraram a importância da intensidade de dose para o controlo

tumoral<sup>6-10</sup>. A dose biológica equivalente (BED) é uma dose equivalente ao fraccionamento convencional (1,8-2Gy/fr) usada para comparar diferentes fraccionamentos (usando a fórmula linear quadrática)<sup>11</sup>. *Chang et al* verificaram melhoria no CL e SG aos 5 anos com doses equivalentes superiores: 91,6% vs 57,1% e 53,9% vs 19,7%, para BED  $\geq 100$  vs  $< 100$  Gy<sup>10</sup>, respectivamente<sup>12</sup>.

A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) conduziu o seu primeiro ensaio multicêntrico prospectivo de SBRT pulmonar para CPNPC em estágio inicial (RTOG 0236), fase II. O tratamento consistiu em 54 Gy em 3 frações administradas ao longo de 8-14 dias, e incluiu doentes com diagnóstico de CPNPC inoperável, com lesões periféricas (ou seja, a mais de 2 cm da árvore traqueobrônquica) e com  $\leq 5$  cm de diâmetro máximo. Cinquenta e cinco doentes foram avaliados, com um tempo médio de *follow-up* de 34,4 meses. Aos 3 anos, a taxa de CL foi de 97,6% e a taxa de SG de 55,8%. Os resultados atualizados aos 5 anos mostraram taxas de CL de 80% e SG de 40%. A toxicidade  $\geq$  grau 3 especificada pelo protocolo do estudo foi de 16,3% (embora sem toxicidade de grau 5). Esta taxa geral de toxicidade terá que ser integrada no contexto, dada a inclusão de população frágil e com múltiplas comorbilidades<sup>13-15</sup>. Com resultados promissores deste regime de 3 frações para o tratamento de CPNPC periférico, um estudo multicêntrico de fase II (I-124407) foi pensado para comparar 30 Gy em 1 fracção *versus* 60 Gy em 3 fracções. Este estudo avaliou 98 doentes, com um *follow-up* médio de 27 meses e mostrou taxas de SG aos 2 anos de 71% para fracção única e 61% para regimes de 3 fracções. Não houve diferença na sobrevivência ou toxicidade entre os regimes<sup>16</sup>.

Para o mesmo grupo de doentes foi iniciado um outro ensaio multicêntrico fase II (RTOG 0915). Baseado no fraccionamento utilizado por

*Nagata et al*<sup>17</sup>, este estudo comparou 34 Gy em 1 fracção (braço 1) versus 48 Gy em 4 fracções (braço 2) de modo a identificar o esquema com menor toxicidade, mantendo um nível pré-especificado de controlo tumoral. Oitenta e quatro doentes foram elegíveis para análise: 39 no braço 1 e 45 no braço 2. O tempo mediano de *follow up* foi de 4 anos para todos os doentes e de 6 anos para os vivos na análise. Nenhum excesso de toxicidade tardia foi observado em nenhum dos braços, sendo as taxas de toxicidade  $\geq$  grau 3 de 2,6% no braço 1 vs 11,1% no braço 2. Os tempos de sobrevivência mediana aos 4 anos para cada braço sugerem eficácia semelhante. Os tempos médios de sobrevivência (em anos) para 34 Gy e 48 Gy foram de 4,1 vs 4,6, respectivamente. As taxas de controlo do tumor primário e a sobrevivência mediana aos 5 anos foram semelhantes por braço, sugerindo eficácias semelhantes. Os autores verificaram taxas de recidiva local (IC de 95%) para 34 Gy e 48 Gy de 10,6% (3,3-23,1) vs 6,8% (1,7-16,9) respectivamente. A SG (IC de 95%) a 2 anos foi de 61,3% vs 77,7% e a sobrevivência livre de progressão (SLP) de 56,4% vs 71,1%. Aos 5 anos a SG foi de 29,6% (16,2-44,4) vs 41,1% (26,6-55,1) e a SLP de 19,1% (8,5-33,0) vs 33,3% (20,2-47,0); respectivamente. A falha à distância, isolada ou como componente da primeira recidiva, ocorreu em 37,5% dos doentes no braço de 34 Gy e em 41,2% no braço de 48 Gy<sup>18-19</sup>.

Para se avaliar o papel da SBRT em doentes selecionados com CPNPC operável, evitando a necessidade de ressecção cirúrgica, surgiram vários estudos randomizados<sup>(20-22)</sup>, demonstrando a exequibilidade e bons resultados já identificados previamente, neste subgrupo de doentes, com elevadas taxas de CL, toxicidade baixa e rara necessidade de cirurgia *salvage* após falência do tratamento de SBRT.

No entanto é importante distinguir tumores centrais (a menos de 2cm da árvore traqueobrônquica) de periféricos (a mais de 2cm da árvore traqueobrônquica), pois eles diferem em termos de fraccionamento utilizado e de *outcomes*/toxicidades. *Timmerman et al*<sup>23</sup>, num estudo de fase II com inclusão de 70 doentes com CPNPC clinicamente inoperáveis (com tumores periféricos e centrais) tratados com 60-66 Gy em 3 fracções, verificaram que a localização central seria um factor prognóstico adverso para toxicidade. Com um *follow up* médio de 17,5 meses, o estudo relatou inicialmente taxas de CL aos 2 anos de 95%, com toxicidade de grau 3-4 observada em 11% dos doentes, dos quais 9% experienciaram morte tóxica. No subgrupo dos tumores periféricos 83% dos doentes obtiveram 2 anos livres de toxicidade grave vs apenas 54% para doentes com tumores centrais.

Assim, um esquema de fraccionamento mais longo foi recomendado para ser usado no tratamento de tumores localizados na região central, de modo a minimizar o risco de toxicidade. O estudo de fase I/II NRG/RTOG 0813 avaliou 120 doentes com CPNPC com tumores localizados centralmente, definidos como a menos de 2 cm da árvore brônquica proximal ou adjacente à pleura mediastinal ou pericárdica. Com um esquema de SBRT de 5 fracções de escalonamento de dose, variando de 10-12 Gy/fracção, o estudo foi desenhado para determinar a dose máxima tolerada. O nível de dose mais alto permitido pelo protocolo, 12Gy/fr, foi alcançado, com apenas 7,2% de toxicidades limitantes na análise de fase I preliminar. Aos 2 anos (IC de 95%), as taxas de CL foram de 89,4% (11,5 Gy/fr) e 87,9% (12 Gy/fr) e as taxas de SG de 67,9% e 72,7% respectivamente<sup>24</sup>.

Uma nova categoria de tumores “ultracentrais” foi recentemente descrita sem, no entanto, se

alcançar consenso sobre a sua definição exata ou o regime de fraccionamento adaptado ao risco ideal para o tratamento desses tumores. *Haasbeek et al*<sup>25</sup> propôs um regime de 60 Gy em 8 fracções para pacientes com tumores hilares ou tumores adjacentes ao pericárdio e ao mediastino, sem excesso de toxicidade. *Tekatli et al*<sup>26</sup>, com o mesmo regime de tratamento para tumores cujo PTV (*planning target volume*) se sobrepõe aos brônquios principais ou à traqueia, identificaram um risco de morte tóxica de 7,5% e *Daly et al*<sup>27</sup> apresentaram os seus resultados com taxas de toxicidade grau 3 para diferentes localizações tumorais: central (4%), ultracentral (22%) e tumores paramediastínicos (0%). O estudo de escalonamento de dose SUNSET<sup>28</sup>, multicêntrico e de fase I, iniciou o recrutamento para doentes com CPNPC em localização ultracentral (ou seja, tumores cujo volume alvo toca ou se sobrepõe à árvore brônquica central, esófago, veia ou artéria pulmonar). Os diferentes níveis de prescrição têm por base os 60 Gy de dose total que poderá ser administrada em 5 a 15 fracções.

Com base nesta experiência, a EORTC abriu o ensaio *LungTech* que pretende avaliar o tratamento de tumores centrais com a dose de 60 Gy em 8 fracções. Tumores que são “muito centrais”, como tumores T4 ou adjacentes ao esófago, são excluídos deste estudo<sup>29</sup>.

Este artigo pretende avaliar a experiência e resultados da nossa instituição no que toca ao tratamento de CPNPC estágio inicial (I e II) com SBRT.

### MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo representa uma análise retrospectiva dos registos clínicos de doentes diagnosticados com CPNPC estágio clínico I e II,

submetidos a tratamento com SBRT definitiva entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2019 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., Portugal.

As características da população em estudo foram obtidas através da consulta dos seus registos clínicos, tendo-se procedido ao registo da idade, género, *performance status*, localização e histologia do tumor, estadiamento TNM (AJCC 7.º edição), dose de Radioterapia (RT), comorbilidades associadas e toxicidade associada ao tratamento (escala da CTCAE v4.0). Os doentes com *missing data* foram excluídos da análise.

Definimos SBRT como uma técnica de RT extremamente conformada, que administra, com elevada precisão, uma alta dose de radiação a um alvo extracraniano em uma ou algumas fracções de tratamento.

Os resultados clínicos reportados compreenderam a toxicidade, controlo local, sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e possíveis factores de prognóstico associados.

A análise estatística foi realizada com recurso ao software SPSS 25.0. Foram efetuadas análises descritivas, o tempo de sobrevivência foi calculado em meses e a análise de curvas de sobrevivência feita através do método de Kaplan–Meier e do teste de log-rank. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p \leq 0.05$ , com intervalos de confiança (IC) de 95%.

### RESULTADOS

#### Características da coorte de estudo

Foram incluídos neste estudo 110 doentes com CPNPC submetidos a SBRT durante o período referido. A idade ao diagnóstico situa-se no

**Quadro 1.** Características clínicas e demográficas (n=110)

Característica	Amostra global
<b>Idade, anos</b>	
Mediana (mínimo-máximo)	75,5 anos (50 – 90 anos)
≥ 70 anos, n (%)	76 (69%)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	78 (71%)
<b>Estado Funcional ECOG, n (%)</b>	
0	25 (23%)
1	55 (50%)
2	15 (14%)
3	1 (1%)
Desconhecido	14 (13%)
<b>Comorbilidade, n (%)</b>	
Cardíaca	20 (18%)
Pulmonar	51 (46%)
Sem comorbilidade pulmonar/cardíaca	33 (30%)
Desconhecido	17 (15%)
<b>Histologia, n (%)</b>	
Adenocarcinoma	40 (36%)
Carcinoma pavimentocelular	23 (21%)
Outra	11 (10%)
Desconhecida	36 (33%)
<b>Biopsados, n (%)</b>	71 (65%)
<b>Neoplasia prévia do pulmão, n (%)</b>	19 (17%)
<b>Dimensão, maior diâmetro (mm)</b>	
Média (Desvio padrão)	24,3 mm (8,7 mm)
<b>Estadiamento clínico, n (%)</b>	
IA (T1 N0)	71 (65%)
IB (T2a N0)	36 (33%)
IIA (T2b N0)	0
IIB (T3 N0)	3 (2%)
<b>Localização do tumor, n (%)</b>	
Central	33 (30%)
Periférica	77 (70%)
<b>BED10</b>	
<105	26 (24%)
>105	84 (76%)
<b>Técnica, n (%)</b>	
3DCRT	52 (47%)
VMAT	58 (53%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

intervalo dos 50 aos 90 anos, com uma mediana de 75,5 anos, incluindo 78 homens e 32 mulheres, e um *performance status* ECOG de 0 ou 1 em 73% desses doentes.

Biópsia comprovada em 65% dos casos, dos quais 36% eram adenocarcinomas (ADC) e 21% eram carcinomas pavimento-celulares (CPC). 65% doentes foram estadiados como IA (T1N0), 33% como IB (T2aN0) e 2% como IIB (T3N0), todos estadiados clinicamente com PET-CT. A maioria dos tumores (70%) tinha localização periférica, e o tamanho médio era de 24.3mm. O esquema prescrito mais frequentemente foi 48 Gy em 4 frações, em 70% dos casos, seguido de 50 Gy em 5 frações, em 17,3% dos casos (vide Quadro 1).

### Avaliação de toxicidade

A toxicidade aguda observada foi apenas de grau 1 e ocorreu em 29.1% dos doentes (maioritariamente fadiga, em 24% dos casos, e pneumonite, em cerca de 10% dos casos). Não se verificou nenhuma toxicidade aguda  $\geq 2$  (vide Quadro 2).

A toxicidade tardia de grau 2 ocorreu em 20% dos pacientes (11% pneumonite, 7% fadiga, 4% dor na parede torácica, 2% fractura de costela e 1% esofagite). Nenhuma toxicidade de grau 3 foi relatada (vide Quadro 2), mas foi registado um evento de toxicidade grau 5. O doente em questão, homem de 75 anos com comorbilidades cardíacas e doença intersticial pulmonar, tinha um CPC de 38mm, periférico, tratado com 48 Gy em 4 frações, e veio a falecer 2 meses depois do tratamento por descompensação da sua doença intersticial pulmonar.

Contudo, não se detectaram associações estatisticamente significativas entre a localização do tumor, as comorbilidades cardio-pulmonares e a toxicidade de grau 2 ou superior (vide Quadro 3).

**Quadro 2.** Caracterização da toxicidade aguda e tardia (n=105)

	Sem toxicidade n (%)	Toxicidade aguda n (%)		Toxicidade tardia n (%)	
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 1	Grau 2
Pneumonite*	70 (67%)	11 (10%)	0	9 (9%)	12 (11%)
Fractura costelas	98 (93%)	0	0	4 (4%)	2 (2%)
Fadiga	56 (53%)	25 (24%)	0	14 (13%)	7 (7%)
Alterações musculoesqueléticas	98 (93%)	2 (2%)	0	1 (1%)	4 (4%)
Esofagite	103 (98%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)

\*Um doente faleceu por pneumonite aguda (toxicidade de grau 5).  
Nota: Cinco doentes sem informação sobre toxicidade

**Quadro 3.** Associação entre toxicidade grau≥2 com comorbilidades e localização do tumor

	Toxicidade de grau≥2, n (%)		Valor-p***
	Não	Sim	
<b>Localização do tumor*</b>			
Central (n=33)	26 (78.8%)	7 (21.2%)	0.964
Periférica (n=72)	59 (79.2%)	15 (20.83%)	
<b>Comorbilidade cardíaca ou pulmonar**</b>			
Não (n=33)	26 (78.8%)	7 (21.2%)	0.795
Sim (n=58)	47 (81%)	11 (19%)	

\* 5 doentes com localização periférica sem informação sobre toxicidade; \*\* 19 doentes sem informação sobre comorbilidades e/ou toxicidade; \*\*\* Teste qui-quadrado de Pearson

**Quadro 4.** Caracterização dos outcomes clínicos na amostra global\* (n=110)

	N.º eventos	Mediana	2 anos (IC95%)	5 anos (IC95%)
<b>Controlo local</b>	11	NA	91% (85-97%)	85% (75-96%)
<b>Controlo regional</b>	8	NA	92% (86-98%)	92% (86-98%)
<b>Controlo à distância</b>	25	NA	80% (72-89%)	67% (56-79%)
<b>Sobrevivência global</b>	46	51,3 meses	75% (67-84%)	45% (35-59%)
<b>Sobrevivência específica**</b>	25	NA	89% (83-95%)	61% (49-76%)

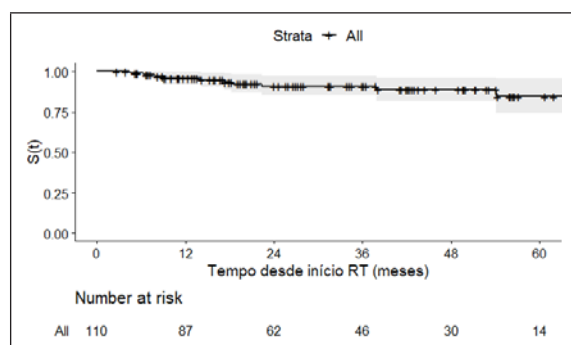
IC95% – Intervalo de confiança a 95%; NA – Mediana não alcançada  
\* Método Kaplan-Meier; \*\* DSS

### Avaliação de controlo local e sobrevivência

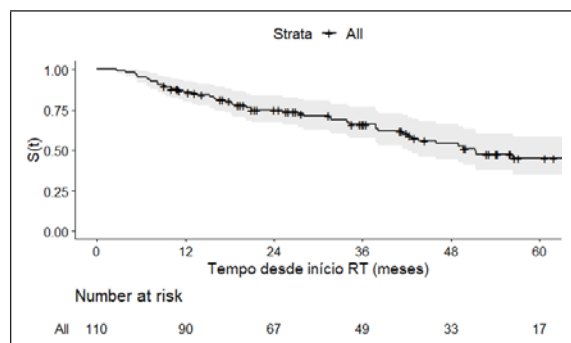
Foram elegíveis 110 doentes para avaliação de recidiva. Com um *follow-up* mediano de 53 meses (IC95%, 42 a 57 meses), 32

doentes (29,1%) tiveram recidiva da doença: 10% local, 7,3% regional e 22,7% à distância, sendo que a recidiva isolada local ou à distância ocorreram em 6% e 19% dos casos, respectivamente.

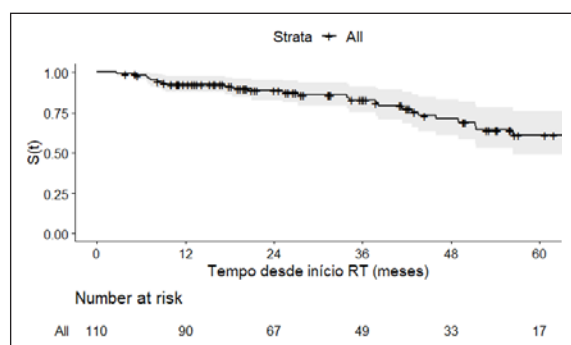
**Figura 1.** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier do tempo até recidiva local



**Figura 2.** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier da sobrevivência global



**Figura 3.** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier da sobrevivência específica



O controlo local aos 2 e 5 anos foi de 91% (IC 85-97%) e 85% (75-96%), respectivamente. O controlo regional aos 2 e 5 anos foi de 92% (IC 86-98%) em ambos. A sobrevivência livre de metástases à distância e a sobrevivência global aos 2 e 5 anos foram de 80% e 67%; 75% e 45%, respectivamente. A sobrevivência global mediana foi de 51.3 meses (vide Quadro 4).

### Análise dos possíveis factores de prognóstico

Na análise univariada (vide Quadro 5), e para *outcomes* aos 2 anos, os tumores tratados com a técnica de VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) tiveram melhor controlo local ( $p=0.02$ ). Os adenocarcinomas ( $p=0.04$ ), assim como os tumores tratados com esquemas com BED  $<105 \text{ Gy}^{10}$  ( $p=0.005$ ), tiveram maior propensão para a metastização à distância.

Os factores de prognóstico correlacionados com melhor sobrevivência global foram a idade inferior a 70 anos ( $p=0.03$ ), o sexo feminino ( $p=0.005$ ), a ausência de comorbilidades cardíacas e/ou pulmonares ( $p=0.03$ ) e o bom *performance status* 0-1 ( $p=0.001$ ).

### DISCUSSÃO

O objectivo deste estudo foi avaliar os resultados da nossa instituição no tratamento definitivo dos doentes com CPNPC em estágio inicial com a técnica de SBRT e compará-los com os da literatura.

A SBRT é o tratamento *standard* para doentes com CPNPC em estágio inicial sem condições operatórias, de elevado risco operatório ou em caso de recusa da cirurgia<sup>30-31</sup>, com taxas de



Quadro 5. Análise univariada de subgrupos quanto aos outcomes clínicos

Característica	Controlo local		Controlo regional		Tempo até metástases à distância		Sobrevivência global		Sobrevivência específica	
	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*	% aos 2 anos	Valor-p*
<b>Idade</b>										
<70 anos	94%		97%		84%		81%		93%	
≥70 anos	90%	0,800	89%	0,300	78%	0,200	72%	0,030	87%	0,050
<b>Sexo</b>										
Feminino	90%		100%		86%		86%		96%	
Masculino	91%	0,900	88%	0,070	77%	0,400	71%	0,005	86%	0,002
<b>Neo prévia pulmão</b>										
Não	93%		90%		80%		71%		88%	
Sim	82%	0,100	100%	0,200	82%	0,400	95%	0,050	95%	0,600
<b>Comorbidade cardíaca e/ou pulmonar</b>										
Não	90%		97%		83%		90%		97%	
Sim	95%	0,060	92%	0,500	82%	0,800	77%	0,030	92%	0,100
<b>PS ECOG</b>										
0-1	90%		90%		81%		80%		91%	
2-3	100%	0,300	100%	0,300	69%	0,200	55%	0,001	83%	0,400
<b>Biopsados</b>										
Não	84%		96%		83%		76%		89%	
Sim	95%	0,100	89%	0,200	79%	0,800	74%	0,700	89%	0,700
<b>Histologia**</b>										
ADC	100%		91%		72%		74%		89%	
CPC	91%	0,300	90%	0,900	95%	0,040	81%	0,900	91%	0,200
<b>Classificação T***</b>										
T1	90%		91%		81%		77%		91%	
T2	93%	0,500	92%	1,000	80%	0,500	71%	0,700	87%	0,900
<b>Localização</b>										
Central	93%		92%		76%		84%		91%	
Periférica	90%	0,800	92%	0,900	82%	0,060	71%	0,600	88%	0,500
<b>BED</b>										
<105	95%		95%		69%		76%		88%	
>105	90%	0,300	91%	0,600	84%	0,005	75%	0,700	89%	0,300
<b>Técnica</b>										
3DCRT	84%		89%		80%		73%		88%	
VMAT	98%	0,020	96%	0,300	81%	0,400	78%	0,800	90%	0,500

\*Teste de log-rank; \*\*Análise excluindo os casos com outras histologias; \*\*\*Análise excluindo os casos T3

controlo local a 5 anos de cerca de 83,9%, comparáveis aos 80% da série cirúrgica<sup>32-33</sup>. Apesar de verificarmos que os regimes de fraccionamento de dose e as populações incluídas nos estudos são amplamente variáveis, os resultados têm sido consistentemente favoráveis, demonstrando altas taxas de controlo local e de sobrevivência, com toxicidade baixa<sup>34</sup>.

No nosso estudo foram incluídos 110 doentes, dos quais 69% tinham mais de 70 anos (idade mediana da amostra de 75,5 anos), o que demonstra que a população seleccionada na nossa prática clínica para SBRT é maioritariamente a população mais velha ou com comorbilidades que impedem ou acrescentam risco à cirurgia primária. Facto comprovado pelos cerca de 35% dos doentes que, apesar de crescimento do nódulo confirmado imagiologicamente e com PET-TC com critérios de malignidade, não obtiveram comprovação histológica por impossibilidade de biópsia (pela localização ou pelas comorbilidades limitantes (que, na nossa amostra, foram 18% cardíacas e 46% pulmonares). Um estudo prospectivo avaliou o impacto da PET-TC no estadiamento convencional e verificou que o diagnóstico de doença benigna seria inferior a 10% dos casos<sup>35</sup>. Assim, nos últimos anos, um rápido incremento no uso da técnica de SBRT tem sido acompanhado de um aumento de pedidos de irradiação com base apenas em diagnóstico clínico, principalmente nos doentes mais frágeis, idosos ou com risco elevado de complicações. Apesar de usualmente representarem cerca de 10% dos casos dos doentes tratados com esta técnica, tem-se verificado uma tendência crescente do seu uso sem biópsia, indicando uma mudança de paradigma. Os nossos resultados, baseados na nossa prática diária, vieram sem dúvida, confirmar esta tendência<sup>36-37</sup>.

Na nossa amostra verificámos a inclusão de apenas 18 doentes (16,8%) operáveis, a maioria dos quais foram seleccionados para SBRT pela idade ou vontade do doente, o que realmente denota que os doentes mais *fit*, seleccionáveis para cirurgia, são uma fatia muito pequena desta amostra. No entanto, apesar deste viés na população incluída, os nossos resultados foram bons, comparáveis às séries da literatura.

Se compararmos os nossos resultados com os ensaios clássicos da RTOG, verificamos taxas de controlo local ligeiramente inferiores, principalmente aos 5 anos. A nossa taxa de controlo local aos 5 anos foi de 85%, comparativamente a 92,7% no ensaio RTOG 0236 (54Gy/3fr), 93,2% no ensaio RTOG 0915 (para 48Gy/4fr) e 96% aos 4 anos no ensaio RTOG 0618 (54Gy/3fr). Os motivos que podemos apontar poderão prender-se com o facto de terem sido incluídos poucos doentes nos ensaios de fase II, condicionando a representatividade estatística, com o facto de terem sido incluídos tumores tendencialmente mais pequenos (80% tumores T1 no RTOG 0236, 88% no RTOG 0618, 86% no RTOG 0915 e 65% na nossa amostra) e com o facto de uma grande percentagem dos doentes da nossa amostra apresentarem tumores centrais, tratados com esquemas mais fraccionados e com BEDs menores (na nossa amostra apresentámos 30% de tumores centrais, tendo sido o esquema de tratamento com BED <105Gy<sup>10</sup> utilizado em cerca de 24% dos casos), que determinam menores taxas de controlo local. No entanto, comparando os nossos resultados a 2 anos, com o ensaio RTOG 0813 (para tratamento de tumores centrais), verificamos taxas de controlo local equivalentes (91% vs 89,4% respectivamente)<sup>15-22</sup>.

A progressão local na nossa série ocorreu em 11 (10%) tumores, 18% dos quais com confirmação histológica e as restantes consideradas por

critérios RECIST/PERCIST<sup>38</sup>. Não esqueçamos que muitos dos doentes na nossa amostra eram frágeis, o que comprometeu o acesso a uma 2.ª biópsia na recidiva. Das recidivas locais, 4 de 7 ocorreram em lesões >25mm, sendo o tamanho tumoral médio da nossa amostra de 24,3mm. O *cut off* de 25mm poderá representar um achado crucial para maximizar o resultado do tratamento<sup>39-40</sup>. Tumores maiores, com áreas hipóxicas, podem beneficiar mais de um regime de múltiplas fracções, que induz diretamente a morte celular tirando vantagem da reoxigenação, enquanto tumores menores podem beneficiar mais de um tratamento de alta dose ou permitir uma dose única, que afetará os vasos tumorais e determinará indiretamente a morte celular<sup>41-42</sup>.

Uma das maiores preocupações em relação ao uso de SBRT é a possibilidade de maior recidiva regional mediastínica, em comparação com a cirurgia<sup>43-44</sup>. A incidência cumulativa de recidiva regional após SBRT, descrita na literatura para CPNPC em estágio inicial, diagnosticado com PET-FDG, variou de 0 a 28,6% com uma incidência mediana de 9,6%<sup>45</sup>. Na nossa avaliação verificámos uma taxa de controlo regional de 92% aos 2 e 5 anos, reportando 8 (7,3%) recidivas regionais (ganglionares mediastínicas), das quais apenas 3 (2,7%) foram isoladas. Assim, na nossa amostra, esta taxa é ligeiramente inferior à relatada na literatura, o que pode ser explicado pela inclusão maioritariamente de tumores pequenos (65% em estágio IA, 33% IB e apenas 2% II), com menor probabilidade de recidiva ganglionar, e pelo uso sistemático de PET-TC no estadiamento e avaliação, o que permitiu uma selecção mais precisa dos doentes elegíveis para SBRT, e aumentou as taxas de detecção de recidiva mediastínica precoce<sup>46</sup>.

Se analisarmos os nossos padrões de recidiva verificamos que 32 doentes (29,1%) tiveram re-

cidiva da doença, dos quais 10% foram locais, 7,3% regionais e 22,7% à distância, com recidiva isolada local ou à distância ocorrendo em 6% e 19% dos casos, respectivamente. Podemos então verificar que o padrão de recidiva mais frequente foi a recidiva à distância, com uma taxa de controlo à distância de 80% aos 2 anos e 67% aos 5 anos. Comparando com as séries históricas, verificamos que no ensaio da RTOG 0813 a mesma taxa foi de 85% aos 2 anos, e no ensaio RTOG 0236 de 79% aos 5 anos.

No que toca à sobrevivência, a nossa taxa de SG a 2 e 5 anos foi de 75% e 45% e a sobrevivência específica de 89% e 61% respectivamente. Esta diferença poderá estar associada ao facto de termos uma população idosa e frágil, o que determinou uma percentagem importante de mortes por outras causas que não a oncológica (21/46, correspondendo a 54% das mortes registadas).

Quanto à toxicidade, podemos afirmar que o tratamento de SBRT na nossa população foi bastante bem tolerado. Dados de estudo retrospectivos apontam para a pneumonia rádica como a toxicidade aguda pulmonar mais frequente, na maioria dos casos assintomática. De facto, constatámos 10% de pneumonite rádica aguda grau 1, comparável aos 8% do estudo de *Haasbeck et al*, mas inferior aos 18% do braço de tratamento de 48Gy/4f do ensaio RTOG 0915. São em número mais reduzido os estudos que reportam a toxicidade tardia grau 2, mas a sua frequência e distribuição enquadram-se, por exemplo, na série holandesa: 14% vs 20%<sup>25</sup>.

Não houve toxicidade grau 3, o que se compara favoravelmente com as taxas descritas nos estudos supracitados, de 7 a 15%<sup>15,16,19</sup>. A noção de que o tratamento dos tumores centrais apresentaria maior toxicidade do que o dos periféricos confirmou-se no estudo pioneiro de *Timmerman et al*<sup>3</sup>, cuja toxicidade grau 3 nos tumores centrais

foi 11 vezes superior à dos tumores periféricos. Este facto foi posteriormente consolidado em diversos outros estudos<sup>24,25,27</sup> com toxicidade tardia grau 3 que podia chegar até aos 28% (*NORDIC Hilus Trial*). Apesar dos doentes com tumores centrais representarem 30% da nossa amostra, não detectámos toxicidades significativas ou diferenças estatisticamente significativas na toxicidade entre os dois subgrupos, o que se pode dever ao número de eventos reduzidos. Outro ponto a salientar (e a explorar em actualizações futuras) será a distância destes tumores centrais à árvore brônquica principal, traqueia e esófago, o que terá certamente implicações na probabilidade de toxicidade, como demonstram os dados retrospectivos com a classificação de tumores centrais e ultracentrais<sup>27,47</sup>.

A toxicidade grau 5 é uma realidade nos tratamentos de SBRT, prova disso é a mediana de 5% de morte na meta-análise de *Chen et al.* em doentes com tumores ultracentrais, a maioria por hemorragia pulmonar. A toxicidade grau 5 na nossa série ocorreu num doente com fibrose pulmonar idiopática que faleceu 2 meses após o término do tratamento. Dados emergentes apontam para um risco acrescido para doentes com doenças intersticiais pré-existentes, havendo mesmo uma meta-análise<sup>48</sup> a demonstrar que o uso de SBRT nestes doentes confere um risco de 25% de pneumonite rídica  $\geq$  grau 3 e 15% de risco de morte relacionada com o tratamento. Está a decorrer um ensaio clínico a testar o descaloamento de dose precisamente nesta população de doentes<sup>49</sup>.

Em análise univariada na nossa amostra, os tumores tratados com a técnica de VMAT tiveram melhor controlo local ( $p=0.02$ ) quando comparados com os tratados com recurso a 3DCRT (Radioterapia 3D conformacional). *P. Navarra et al* também verificaram que em doentes com CPNPC

submetidos a SBRT, o controlo local aos 12 meses era superior quando utilizado VMAT *versus* 3DCRT ( $p=0.03$ )<sup>50</sup>. Foi referido que na SBRT para CPNPC estágio I/II, a utilização da técnica de VMAT pode ser dosimetricamente superior quando comparada com a técnica de 3DCRT<sup>51</sup>, pois permite um tratamento em arco volumétrico, com uma única rotação de 360° em torno do volume alvo, melhorando a distribuição de dose e permitindo um tratamento mais rápido. Assim, para além da vantagem estatisticamente significativa no controlo local da doença, a técnica de VMAT permite também uma eventual menor toxicidade devido à capacidade de poupança dos órgãos adjacentes, tornando-a uma opção aliciante para tumores centrais ou de maiores dimensões.

Tal como seria de esperar, de acordo com dados já descritos na literatura<sup>52</sup>, na nossa amostra os adenocarcinomas têm maior propensão para a metastização à distância, com significância estatística ( $p=0.04$ ). Os tumores tratados com esquemas de dose inferior, com BED  $<105\text{Gy}^{10}$ , tiveram também maior propensão para a metastização à distância ( $p=0.005$ ). Tal como anteriormente referimos, existe uma correlação entre doses equivalentes superiores e controlo local. *Chang et al* demonstraram melhores taxas de CL e SG aos 5 anos com doses superiores (BED  $\geq 100\text{Gy}^{10}$  vs BED  $<100\text{Gy}^{10}$ ): 91,6% vs 57,1% e 53,9% vs 19,7%, respectivamente<sup>12</sup>. *Janssen et al* demonstraram ainda associação favorável de BED  $>75\text{Gy}$  com ausência de metástases à distância ( $p=0.009$ ) e sobrevivência livre de progressão à distância ( $p=0.039$ )<sup>53</sup>. Apesar de não termos verificado, na nossa amostra, benefício estatisticamente significativo do BED no controlo local, a verdade é que, tumores maiores, mais desfavoráveis ou mais centrais são aqueles que apresentam maior probabilidade de metastização à distância. Nestes, conseguimos apenas tratar

com doses equivalentes inferiores, o que poderá justificar estes resultados.

Os factores de prognóstico correlacionados com melhor SG foram a idade inferior a 70 anos ( $p=0.03$ ), a ausência de comorbilidades cardíacas e/ou pulmonares ( $p=0.03$ ) e o bom *performance status* 0-1 ( $p=0.001$ ), tal como seria de esperar, e o sexo feminino ( $p=0.005$ ), pelo facto de apresentarem, nesta amostra, menos comorbilidades, e talvez pela maior probabilidade de existirem mutações que conferem respostas favoráveis neste subgrupo de doentes<sup>54-56</sup>.

Reconhecemos as limitações desta revisão, dado tratar-se de uma análise retrospectiva, no entanto achamos relevante a avaliação dos nossos resultados, que, com uma amostra já considerável, espelham a realidade da nossa prática clínica. Assim conseguimos compreender melhor o papel da SBRT no tratamento desta subpopulação de doentes, que se apresenta frequentemente no nosso quotidiano.

## CONCLUSÃO

Na nossa instituição verificámos que a população de doentes com CPNPC em estágio inicial tratada com SBRT apresentou elevadas taxas de controlo local, com resultados de sobrevivência e perfil de toxicidade comparáveis aos dados publicados em ensaios clínicos, confirmando a sua relevância no tratamento definitivo dos doentes com CPNPC em estágio inicial, na realidade da nossa prática clínica diária.

**Conflito de interesses:** Não existe qualquer conflito de interesses.

**Observações:** Artigo escrito de acordo com o antigo acordo ortográfico.

## ORCID

Catarina Travancinha  0000-0001-9683-9131

Nelson Ferreira  0000-0002-1333-9412

Raquel Barroso  0000-0002-1930-6785

Susana Esteves  0000-0001-8779-8665

Miguel Labareda  0000-0003-3396-3682

Joao Fonseca  0000-0001-8815-5880

Telma Antunes  0000-0003-4972-8652

## REFERÊNCIAS

1. Naruke, T.; Tsuchiya, R.; Kondo, H.; et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* 2001.
2. Flehinger, B.J.; et al. The Effect of Surgical Treatment on Survival from Early Lung Cancer. *Chest.* 1992.
3. Falkson, C.B.; Vella, E.T.; Yu, E.; et al: Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 24:e44-e49, 2017
4. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al: Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 7:295-301. 2017
5. Tipton, K.N.; Sullivan, T.; Bruening, W.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy: Comparative Effectiveness Technical Briefs. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011.
6. Timmerman, R.D.; Kavanagh BD, Cho LC, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Multiple Organ Sites. *J Clin Oncol.* 2007.
7. Wulf, J.; Baier, K.; Mueller, G.; et al. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol.* 2005.
8. Onishi, H.; Shirato, H.; Nagata, Y.; et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol.* 2007.

9. Onimaru, R.; Fujino, M.; Yamazaki, K.; et al. Steep Dose Response Relationship for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Using Hypofractionated High-Dose Irradiation by Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008.
10. Guckenberger, M.; Wulf, J.; Mueller, G.; et al. DoseResponse Relationship for Image-Guided Stereotactic Body Radiotherapy of Pulmonary Tumors: Relevance of 4D Dose Calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
11. Park, C.; Papiez, L.; Zhang, S.; et al. Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008.
12. Chang, JY.; Balter, PA.; Dong, L.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Centrally and Superiorly Located Stage I or Isolated Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008.
13. Timmerman, R.; Paulus, R.; Galvin, J.; et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010; 303:1070-6.
14. Timmerman, R.; Papiez, L.; McGarry, R.; et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 124:1946-55.
15. Timmerman, R.; Hu, C.; Michalski, J.; Straube, W.; Galvin, J.; et al. Long-term results for RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:S30.
16. Singh, AK.; Gomez, J.; Stephans, KL.; Bogart, JA.; et al. A phase 2 randomized study of 2 stereotactic body radiation therapy regimens for medically inoperable patients with node-negative, peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98:221-2.
17. Nagata, Y.; Takayama, K.; Matsuo, Y.; et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63:1427-31.
18. Videtic, GM.; et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 15:93(4), 757-64.
19. Videtic, GM.; et al. Long term follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A randomized phase II study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(5): 1077-84.
20. Nagata, Y.; Hiraoka, M.; Shibata, T.; et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93:989-96.
21. Chang, JY.; Senan, S.; Paul, MA.; et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16:630-7.
22. Timmerman, R.; Paulus, R.; et al; Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol.* 2018.
23. Timmerman, R.; McGarry, R.; Yiannoutsos, C.; Papiez, L.; et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(30):4833-9.
24. Bezjak, A.; Paulus, R.; Gaspar, L.; Timmerman, R.; et al. Efficacy and toxicity analysis of NRG Oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96:S8.
25. Haasbeek, C.; Lagerwaard, F.; Slotman, B.; et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 2036-43.
26. Tekatli, H.; Senan, S.; Dahele, M.; Slotman, B.J.; et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for central lung tumors: plan quality and long-term clinical outcomes. *Radiother Oncol.* 2015; 117:64-70.
27. Daly, M.; Novak, J.; Monjazebe, A. Safety of stereotactic body radiotherapy for central, ultracentral and

- paramediastinal lung tumors. *J Thorac Oncol* 2017; 12(suppl 1): S1066.
28. Giuliani, M.; et al. SUNSET: Stereotactic Radiation for Ultracentral Non-Small-Cell Lung Cancer – a Safety and Efficacy Trial. *Clinical Lung Cancer*. 2018, 19(4): e529-32.
  29. Faivre-Finn, C. et al. LungTech: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Inoperable Centrally Located Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clinical Oncology*. 2018; 30(6), e65.
  30. Schneider, BJ.; Daly, ME.; Kennedy, EB.; et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36:710-9.
  31. Videtic GMM.; Donington, J.; Giuliani, M.; et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7:295-301.
  32. Guckenberger, M.; Andratschke, N; et al; Definition of stereotactic body radiotherapy. Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2014; 190(1): 26-33.
  33. Soldà, F.; et al. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol*. 2013; 109(1), 1–7.
  34. Prezzano, K.; et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol*. 201; 10(1): 14-27.
  35. van Tinteren, H.; Hoekstra, OS.; et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9315):1388-93.
  36. Rutter, CE.; Corso, CD.; Park, HS.; et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer*. 2014;85(3):390-4.
  37. Louie, A.V.; Senan, S.; Patel, P.; et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. *Chest*. 2014; 146(4):1021-8.
  38. Jang, H.; Min, S.; et al. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016; 10;7(19):27848-54.
  39. Guckenberger, M.; et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017; 124:11-7.
  40. Spratt, DE.; et al. Recurrence patterns and second primary lung cancers after stereotactic body radiation therapy for early-stage non small cell lung cancer: implications for surveillance. *Clin Lung Cancer*. 2016; 17:177-83.e2.
  41. Shibamoto, Y.; et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small-cell lung cancer: five-year mature results. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(6):960–4.
  42. Kim, MS.; et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J*. 2015; 33(4):265-75.
  43. Palma, G. et al. Spatial signature of dose patterns associated with acute radiation-induced lung damage in lung cancer patients treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *Phys Med Biol*. 2019; 1, 10.1088/1361-6560/ab2e16.
  44. Siva, S.; Ball, D.; et al. Curing Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer With Stereotactic Ablative Body Radiotherapy: The Force Awakens. *Oncologist*. 2016; 21(4):393–8.
  45. Wink. KCJ.; van Baardwijk, A.; Troost, EGC.; et al. Nodal recurrence after stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: Incidence and proposed risk factors. *Cancer Treat Rev*. 2017;56:8-15.
  46. Ebright, MI.; et al. Positron emission tomography combined with diagnostic chest computed tomography enhances detection of regional recurrence after stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(3):709-15.
  47. Chaudhuri, A.; Tang, C.; Binkley, M.; et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer*. 2015; 89(1):50-6.
  48. Chen, H.; Senan, S.; Nossent, EJ.; et al. Treatment-Related Toxicity in Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Co-Existing Interstitial

- Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98:622-31
49. Palma, D.; Chen, H.; et al. Assessment of precision irradiation in early non-small cell lung cancer and interstitial lung disease (ASPIRE-ILD): study protocol for a phase II trial. *BMC Cancer.* 2019; 19:1206.
  50. Navarria, P.; *et al.*. Volumetric modulated arc therapy with flattening filter free (FFF) beams for stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with medically inoperable early stage non small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother. Oncol.* 2013; 107, 414-8.
  51. Mellow, M.; Wang, IZ.; Podgorsak, MB.; et al. A dosimetric evaluation of VMAT for the treatment of non-small cell lung cancer. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2013; 14(1), 228-38.
  52. Hung, JJ.; Jeng, WJ.; et al; Predictors of Death, Local Recurrence, and Distant Metastasis in Completely Resected Pathological Stage-I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Thorac Oncol.* 2012;7: 1115-23.
  53. Janssen, S.; Kasmann, L.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Anticancer Research.* 2016; 36: 825-28.
  54. McGovern, S.; Liao, Z.; et al. Is Sex Associated With the Outcome of Patients Treated With Radiation for Non-small cell lung cancer?. *Cancer.* 2009.
  55. Matsuo, Y.; Shibuya, Y.; et al. Prognostic factor in stereotactic body radiotherapy for NSCLC. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; Vol. 79, No. 4, pp. 1104-11.
  56. Shirata, Y.; Jingu, K.; et al. Prognostic factors for local control of stage I non-small cell lung cancer in stereotactic radiotherapy: a retrospective analysis. *Radiation Oncology.* 2012; 7:182.



## LENT score in prognostic assessment of malignant pleural effusion – the impact of target therapy

Sofia Sousa , João Caldeira , Ana Figueiredo , Fernando Barata 

Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal  
sofiasousa091@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Malignant pleural effusion (MPE) is a common manifestation in patients with advanced lung cancer. The LENT score was developed as a risk stratification system to predict the survival of these patients. However, following the discovery of molecular markers and a new era of personalized therapy, prognostic estimation became a challenging exercise. The aim of this study was to evaluate the performance of LENT score in predicting MPE survival in EGFR and ALK mutated lung adenocarcinoma.

**Methods:** A retrospective single-center study of patients with MPE from lung adenocarcinoma followed between January 2008 to December 2018.

**Results:** Forty-two patients were included in the study (mean age  $76.4 \pm 12.6$  years, 52% female). Of these patients, 29% exhibited EGFR gene mutation or ALK gene translocation and received tyrosine kinase inhibitor therapy (TKI), in contrast to 71% of patients without identification of mutational factors and receiving conventional chemotherapy. Based on LENT score, in the sub-group treated with conventional chemotherapy, 67% had a moderate-risk category and 33% a high-risk category, with a median overall survival (OS) of 109 (31-406) and 36 (11-77) days, respectively. In the sub-group treated with targeted therapy, 75% were in a moderate-risk category and 25% in a high-risk category with a median OS of 1033 (245-1710) and 238 (27-not available) days, respectively. Patients receiving targeted therapy had a longer survival than patients receiving conventional chemotherapy in all LENT score risk categories ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** OS in patients with MPE due to lung adenocarcinoma was similar to that predicted by the LENT score, except for patients with EGFR mutation or ALK translocation. In this subgroup, the LENT score seems to underestimate the prognosis. Although this study has limitations regarding sample size, it does reveal, in the present time, some inaccuracy of the LENT score, demonstrating that it needs to be reviewed and revalidated in view of recent therapeutic advances.

**Keywords:** Malignant pleural effusion. LENT score. Adenocarcinoma.

---

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCTION

Malignant pleural effusion (MPE) is a common manifestation in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Approximately 15% of lung cancer patients have a MPE at the time of initial diagnosis, and an even greater proportion demonstrate a MPE at some point in the course of the disease, especially for lung adenocarcinoma histology<sup>1-3</sup>. The overall survival (OS) of NSCLC patients with MPE is approximately 5.5 months after diagnosis<sup>4</sup>. Identifying risk factors that affect prognosis can help these patients with MPE receive optimal individualized treatment.

In 2014, Clive et al. developed the first prognostic model to predict the survival of MPE patients, the LENT score, which is calculated based on pleural fluid LDH (L), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score (PS) (E), serum neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (N) and tumor type (T). It classifies patients into low, moderate, and high-risk groups in what concerns the duration of survival<sup>5</sup>. The LENT score appeared to predict OS significantly better than all other parameters, including ECOG performance status. It is also recommended by the European Respiratory Society clinical practice guidelines in the management of malignant effusions<sup>6</sup>.

However, the LENT score does not take into account the heterogeneity of lung cancer. Moreover, this diversity has expanded with the identification of oncogenic drivers such as epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ROS oncogene 1 (ROS1), as well as the introduction of targeted therapies<sup>7-9</sup>.

The aim of the present study was to evaluate the performance of LENT score in predicting survival in clinical practice in a selected population of MPE secondary to EGFR and ALK mutated lung adenocarcinoma.

## METHODS

### Study Population

We retrospectively selected adult patients with a new and first diagnosis of MPE from adenocarcinoma between January 2008 to December 2018 followed at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

### Clinical and Physiological Parameters Measurements

Data were collected regarding age, gender, ECOG status, survival, white blood cell counts, pleural effusion LDH and cytology, and pleural biopsy result. Survival was considered from the date of diagnosis of MPE until the date of death or the date of the last visit. LENT score was calculated for each patient according to the published literature<sup>5</sup> at the time of diagnosis of MPE and patients classified into risk group (Table 1).

### Statistical analysis

Descriptive statistics was used to describe the characteristics of all the participants. Quantitative data with a normal distribution were expressed as mean and standard deviation (SD) and those variables without normal distribution were expressed as median and interquartile range (P25-P75). Qualitative data were described using relative frequencies. To compare patient's survivals between groups, a variable with non-normal distribution, Mann-Whitney U test were used. All analysis were performed using the statistical program SPSS version 20.0 and all hypothesis tests were bilateral, for a significance level of 5%.

**Table 1.** The Lent score calculation and prognostic groups<sup>5</sup>

Variable		Value	Score
L	Pleural fluid LDH level (IU/L)	<1500	0
		>1500	1
E	ECOG PS	0	0
		1	1
		2	2
		3-4	3
N	NLR	<9	0
		>9	1
T	Tumor Type	Mesotelioma	0
		Haematological malignancy	
		Breast cancer	1
		Gynaecological cancer	
		Renal cell cancer	
Lung cancer	2		
Other tumour types			

Risk category	Total Score	Median survival (range)
Low risk	0-1	44 (22-77)
Moderate risk	2-4	130 (47-467)
High risk	5-7	319 (228-549)

LDH: lactate dehydrogenase; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NLR: neutrophil lymphocyte ratio.

## RESULTS

A total of 152 patients with MPE secondary to lung adenocarcinoma were identified, but the necessary information of pleural fluid biochemistry could only be obtained in 42 patients, who were included in the present study. The mean age was 76.4 ± 12.6 years and 52% of the patients were female. Concerning the presence of mutational factors, 29% of the patients exhibited EGFR gene mutation or ALK gene translocation and received targeted therapy with tyrosine kinase inhibitor

**Table 2.** Demographic and clinical features of patients with MPE from adenocarcinoma lung.

Variable	n = 42
Age, years	76.4 ± 12.6
Gender	52% female, 48% male
EGFR mutation	22%
ALK translocation	7%
Overall survival, days [median (IQR)]	151 (33-465)
Treated with target therapy with TKI's	29%
Treated with conventional chemotherapy	71%
ECOG status [median (IQR)]	1 (1.0-2.75)
Pleural fluid LDH [median (IQR)]	752 (522-1545)
Blood NLR [median (IQR)]	4,6 (3.1-8.6)
LENT score [median (IQR)]	4 (3-5)

EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; TKI's: tyrosine kinase inhibitors; LDH: lactate dehydrogenase; NLR: neutrophil lymphocyte ratio.

therapy (TKI). In contrast, 71.4% of patients didn't have any identification of mutational factors and received conventional chemotherapy.

The median LENT score in our cohort was 4 (3-5) and the OS was 151 (33-465) days (Table 2). The majority of patients (69%) belonged to the moderate-risk category, 31% to the high-risk category, and none to the low-risk category. The median (IQR) survival for patients in the moderate-risk and high-risk categories was 217 (77-629) and 41 (15-162) days, respectively.

In sub-group analysis of patients treated with targeted therapy, 75% had a moderate-risk category and 25% had a high-risk category based on LENT score, with a median (IQR) survival and a 6 months survival rate of 1033 (245-1710) days and 89%, and 238 (27-not available) days and 67%, respectively. In the sub-group of patients treated with conventional chemotherapy, 67% had

**Table 3.** Comparison of median survival based on LENT score between the sub-group of patients receiving target therapy and the subgroup of patients receiving conventional chemotherapy.

Risk Category (Lent score)	Patients receiving target therapy	Patients receiving conventional chemotherapy	p value
<b>Survival days, median (IQR)</b>			
High risk (Lent score $\geq 5$ )	238 (27-not available)	36 (11-77)	$p < 0.05^*$
Moderate risk (Lent score 2-4)	1033 (245-1710)	109 (31-406)	$p < 0.05^*$
Low risk (Lent score 0-1)	–	–	–
<b>Survival rate at 6 months</b>			
High risk (Lent score $\geq 5$ )	89%	45%	$p < 0.05^*$
Moderate risk (Lent score 2-4)	67%	10%	$p < 0.05^*$
Low risk (Lent score 0-1)	–	–	–

a moderate-risk category and 33% had a high-risk category based on LENT score, with a median (IQR) survival and a 6 months survival rate of 109 (31-406) days and 45%, and 36 (11-77) days and 10%, respectively. Patients receiving target therapy had a longer survival than patients receiving conventional chemotherapy in all LENT score risk categories ( $p < 0.05$ ) (Table 3).

## DISCUSSION

In this study, we acknowledged that the survival in patients with MPE from lung adenocarcinoma without an activating EGFR mutation or ALK translocation, and therefore receiving conventional chemotherapy was similar with that predicted by the LENT score. However, the actual survival in those receiving TKI's was higher than predicted by the LENT score. The median survival in those patients in our cohort was 238 days in high-risk category and 1033 days in moderate-risk category, which is better than the survival of 130 days in high-risk category and 319 days in moderate-risk reported by Clive et al.<sup>5</sup> in their LENT validation cohort (Table 1 and 2).

Similar findings have been published in 2015 by investigators from Japan who reported that 87.5% of the patients receiving TKI's in the high-risk group based on the LENT score had a survival of more than 6 months<sup>10</sup>. In 2018, Abisheganaden<sup>11</sup> confirmed that the EGFR mutation was a protective factor for lung adenocarcinoma patients and that LENT score underestimated survival in those patients and probably would need some adjustment in this subgroup.

The identification of oncogenic drivers such as EGFR, ALK, and ROS1 in recent years, and the introduction of targeted therapies, have dramatically improved survival rates<sup>9</sup>. Prior to the advent of TKI's, the median survival used to be 6.5–8 months in patients with MPE from lung cancer<sup>12</sup>. Currently the median survival in those receiving TKI's has been reported as 14 months with an 1 year survival rate of 52.9%<sup>8</sup>.

Our study has the limitation of being a single center experience with a retrospective observational design and with a limited sample size. Additionally, an information bias might have occurred due to data collection from the patients' medical records.

In conclusion, LENT score needs to be used with caution in MPE patients with lung adenocarcinoma carrying mutational drivers and treated with TKIs, as it seems to underestimate their survival. The rapid development of new therapies in the recent years has created new prognostic groups among these patients, and LENT score needs to be revised and revalidated to improve its accuracy in this subgroup.

## ORCID

Sofia Rodrigues Sousa  0000-0001-8043-3874

João Nunes Caldeira  0000-0001-7949-1946

Ana Figueiredo  0000-0002-7949-8440

Fernando Barata  0000-0002-6306-0938

## REFERENCES







1. Agalioti, T., A.D. Giannou, and G.T. Stathopoulos, *Pleural involvement in lung cancer*. J Thorac Dis, 2015. 7(6): p. 1021-30.
2. Thomas, J.M. and A.I. Musani, *Malignant pleural effusions: a review*. Clin Chest Med, 2013. 34(3): p. 459-71.
3. Heffner, J.E. and J.S. Klein, *Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions*. Mayo Clin Proc, 2008. 83(2): p. 235-50.
4. William, W.N., Jr., et al., *Revisiting stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results data*. Chest, 2009. 136(3): p. 701-709.
5. Clive, A.O., et al., *Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score*. Thorax, 2014. 69(12): p. 1098-104.
6. Bibby, A.C., et al., *ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions*. European Respiratory Journal, 2018. 52(1): p. 1800349.
7. Kasapoglu, U.S., et al., *Prognostic factors affecting survival in non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions*. Clin Respir J, 2016. 10(6): p. 791-799.
8. Wu, S.-G., et al., *Survival of lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion*. European Respiratory Journal, 2013. 41(6): p. 1409-1418.
9. Clark, J.W. and D.L. Longo, *Recent progress in systemic treatment for lung cancer*. Curr Opin Pulm Med, 2018. 24(4): p. 355-366.
10. Takahashi, T., et al., *Validation of the LENT score in Japanese sample: The impact of EGFR-TKI*. European Respiratory Journal, 2015. 46(suppl 59): p. PA4328.
11. Abisheganaden, J., et al., *An Observational Study Evaluating the Performance of LENT Score in the Selected Population of Malignant Pleural Effusion from Lung Adenocarcinoma in Singapore*. Respiration, 2018. 96(4): p. 308-313.
12. Sugiura, S., et al., *Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer*. Clin Cancer Res, 1997. 3(1): p. 47-50.



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

## Análise descritiva da expressão de PD-L1 em biopsias de carcinoma de não pequenas células do pulmão: experiência de dois anos em Hospital terciário

### *Descriptive analysis of PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma biopsies: two-year experience in a tertiary Hospital*

Carolina Estima Fleming<sup>1,\*</sup> , Paula Fidalgo<sup>2</sup> , Hugo Miranda<sup>2</sup> , Raquel Romão<sup>2</sup> , António Araújo<sup>2</sup> , José Ramón Vizcaíno<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

\* u12643@chporto.min-saude.pt

#### RESUMO

**Introdução:** A expressão de PD-L1 como marcador preditivo de resposta ao tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) permite identificar os doentes com maior probabilidade de beneficiar de tratamento com inibidores de *checkpoints* imunológicos. O principal objectivo deste estudo foi determinar as taxas de positividade/negatividade de PD-L1 de biopsias com diagnóstico de CPNPC durante o ano de 2017 e 2018 no CHU-Porto e comparar com as taxas previstas.

**Materiais e métodos:** Procedeu-se ao levantamento de todas as biopsias de pulmão, brônquio ou pleura com diagnóstico de neoplasia primária epitelial e categorizou-se de acordo com a idade e sexo dos doentes, o diagnóstico relatado, o nível de expressão de PD-L1 e o estudo mutacional.

**Resultados:** Dos 262 casos identificados, 57% correspondem ao diagnóstico de adenocarcinoma, 26% a carcinoma epidermóide, 11% a neoplasia neuroendócrina e 6% a outros. A expressão de PD-L1 foi avaliada em 215 biopsias das 229 registadas com o diagnóstico de CPNPC. Destes 215 casos, 54% foram negativos, 26% revelou positividade ligeira a intermédia e 20% positividade elevada para PD-L1.

**Discussão e conclusão:** A avaliação da expressão de PD-L1 em biopsias de carcinomas de origem pulmonar é uma ferramenta essencial para a definição do tratamento destes doentes. Os valores aqui descritos de expressão de PD-L1 na prática clínica do CHU-Porto são tendencialmente mais negativos do que os descritos no ensaio clínico original mas semelhantes aos descritos por estudos de vida real. Atendendo ao impacto que a expressão de

PD-L1 tem na gestão de doentes com CPNPC na prática clínica diária, é relevante conhecermos a nossa realidade. Como perspectivas futuras, consideramos importante a análise de correlação da expressão de PD-L1 com os resultados do tratamento com inibidores dos *checkpoints* imunológicos.

**Palavras-chave:** PD-L1, carcinoma não pequenas células, pulmão

---

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida.  
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

**Introduction:** The expression of PD-L1 as a predictive marker of response to treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) allows the identification of patients most likely to benefit from treatment with inhibitors of immune checkpoints. The main objective of this study was to determine the PD-L1 positivity/negativity rates of biopsies diagnosed with NSCLC during the year 2017 and 2018 at CHUPorto and compare with the predicted rates.

**Materials and methods:** All biopsies of lung, bronchus or pleura diagnosed with primary epithelial neoplasia were surveyed and categorized according to the age and sex of patients, the reported diagnosis, the level of expression of PD-L1 and the mutational study.

**Results:** Of the 262 cases identified, 57% were diagnosed with adenocarcinoma, 26% with squamous cell carcinoma, 11% with neuroendocrine neoplasia and 6% with others. PD-L1 expression was evaluated in 215 biopsies out of 229 recorded with the diagnosis of NSCLC. Of these 215 cases, 54% were negative, 26% showed mild to intermediate positivity and 20% high positivity for PD-L1.

**Discussion and conclusion:** The evaluation of PD-L1 expression in lung cancer biopsies is an essential tool for defining the treatment of these patients. The values of PD-L1 expression described here in the clinical practice of CHUPorto tend to be more negative than those described in the original clinical trial, but similar to those described by real-life studies. Given the impact that the expression of PD-L1 has on the management of patients with NSCLC in daily clinical practice, it is important to know our reality. As future perspectives, we consider important the correlation analysis of PD-L1 expression with the results of treatment with inhibitors of immune checkpoints.

**Keywords:** PD-L1, non-small cell carcinoma, lung

---

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUÇÃO

A expressão de PD-L1 como marcador preditivo de resposta ao tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) permite identificar os subgrupos de doentes que têm maior probabilidade de beneficiar de tera-

pêutica com agentes inibidores de *checkpoints* imunológicos. A sua determinação é feita de forma sistemática na prática clínica diária, uma vez que tem implicações terapêuticas em doentes com doença localmente avançada e metastática<sup>1-7</sup>. A sua determinação é realizada por anatomopatologistas através de estudo imunohisto-



químico. A avaliação do marcador PD-L1 em biopsias de CPNPC no Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUPorto) teve início no final do ano de 2016. Após alguns anos de experiência com este marcador, torna-se necessário avaliar se as taxas de positividade/negatividade deste marcador estão de acordo com as taxas previstas pelos ensaios clínicos que as preconizaram e de acordo com o esperado na prática clínica.

O principal objectivo deste estudo foi determinar as taxas de positividade/negatividade do PD-L1 de biopsias com diagnóstico de CPNPC durante o ano de 2017 e 2018 e comparar com as taxas previstas nos ensaios clínicos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

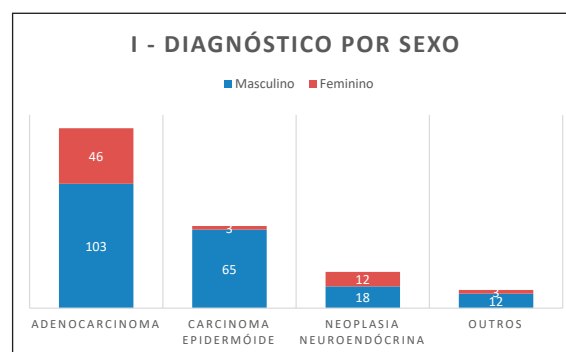
No âmbito deste trabalho, procedeu-se ao levantamento de todas as biopsias de pulmão, brônquio ou pleura com diagnóstico de neoplasia primária epitelial, incluindo adenocarcinoma, carcinoma epidermóide, neoplasia neuroendócrina ou outros carcinomas, que deram entrada no SAP do CHUPorto, nos anos de 2017 e 2018. Foram identificados 262 casos com estes critérios. As biopsias foram categorizadas de acordo com a idade e sexo dos doentes, o diagnóstico relatado, o nível de expressão de PD-L1 (negativo (0-1%), positivo ligeiro a intermédio (1-49%) e positivo elevado (>50%)) por imunohistoquímica com o anticorpo anti-PD-L1 da DAKO, clone 22C3, e o estudo mutacional, que incluía mutações nos genes *EGFR*, *BRAF* e *RAS* por biologia molecular e o estudo de rearranjos do gene *ALK* por citogenética. Neste estudo, o nível de expressão do PD-L1 foi determinado, de acordo com as instruções do fabricante do anticorpo<sup>8</sup>, pelo *Tumor Proportion Score* (TPS), que requer a presença de 100 ou mais células tumorais viáveis, e constitui a razão

entre o número de células tumorais positivas e o número total de células tumorais. A positividade é reconhecida como marcação membranar, completa ou incompleta, fraca a intensa. A análise estatística foi realizada com o Microsoft Excel.

## RESULTADOS

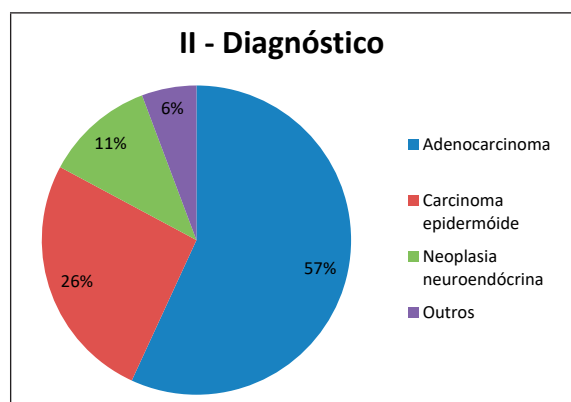
A idade média dos doentes da amostra analisada foi de 66 anos, sendo 76% do sexo masculino e 24% do sexo feminino. A distribuição do diagnóstico por sexo foi assimétrica, sendo o exemplo mais evidente o do diagnóstico de carcinoma epidermóide que, nos anos de 2017 e 2018, apenas afetou 3 mulheres (Gráfico I).

**Gráfico I.** Distribuição dos casos por sexo e por diagnóstico em número absoluto



Dos 262 casos identificados, 149 (57%) correspondem ao diagnóstico de adenocarcinoma, 68 (26%) a carcinoma epidermóide, 30 (11%) a neoplasia neuroendócrina e 15 (6%) a outros carcinomas como por exemplo, carcinoma mucoepidermóide ou carcinoma sem outra especificação (SOE) (Gráfico II).

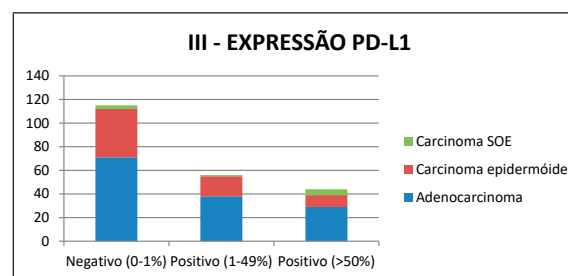
**Gráfico II.** Distribuição dos diagnósticos seleccionados em percentagem



Em relação ao marcador TTF1, constata-se que foi aferido em 22 dos 30 casos de neoplasia neuroendócrina revelando positividade em 17 amostras testadas (77%). Dos 149 doentes com o diagnóstico de adenocarcinoma, em 137 foi realizado o estudo imunohistoquímico para TTF1, sendo positivo em 112 casos (82%) e negativo em 25 (18%).

A expressão de PD-L1 foi avaliada em 215 biopsias das 229 registadas com o diagnóstico de carcinoma de não pequenas células (CPNPC), que inclui os diagnósticos de adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma SOE (Tabela 1). Destes 215 casos, 54% foram negativos, 26%

**Gráfico III.** Distribuição da categoria de PD-L1 por diagnóstico em número absoluto. CNPC – Carcinoma de não pequenas células, SOE – Sem outra especificação



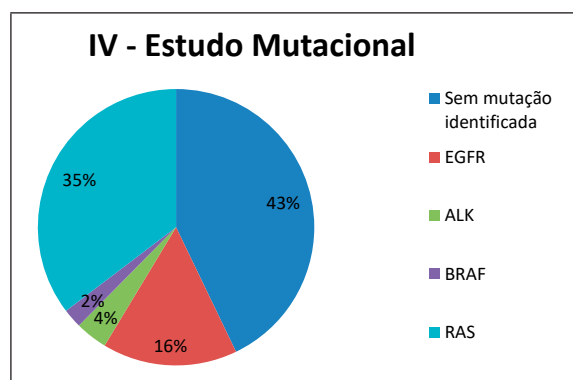
revelou positividade ligeira a intermédia e 20% positividade elevada para PD-L1 (Gráfico III).

Em 2017 e 2018, o estudo das mutações em casos de adenocarcinoma já se encontrava instituído no SAP do CHUPorto. O painel de estudo mutacional incluía mutações nos genes *EGFR*, *BRAF* e *RAS* por biologia molecular e o estudo de rearranjos do gene *ALK* por citogenética. Dos 149 casos de adenocarcinoma, o estudo mutacional foi realizado em 133 casos. Foram identificadas mutações em 76 doentes, correspondendo a uma percentagem de 57% dos casos testados. A mutação *RAS* foi a mais frequente (47 doentes), seguida da mutação de *EGFR* (21 doentes), rearranjo de *ALK* (5 doentes) e mutação de *BRAF* (3 doente) (Gráfico IV). Não foram identificadas mutações em 57 casos (43%).

**Tabela 1.** Distribuição da avaliação do PD-L1 por diagnóstico em número absoluto e percentagem. CNPC – Carcinoma de não pequenas células, SOE – Sem outra especificação

PD-L1		Total CNPC		Adenocarcinoma		Carcinoma epidermóide		Carcinoma SOE	
Categoria	Intervalo	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Negativo	0-1%	115	54%	71	51%	41	60%	3	33%
Positivo	1-49%	56	26%	38	28%	17	25%	1	11%
Positivo	≥50%	44	20%	29	21%	10	15%	5	56%

**Gráfico IV.** Estudo mutacional de adenocarcinomas: distribuição em percentagem



## DISCUSSÃO

A avaliação da expressão de PD-L1 em biopsias de CPNPC é uma ferramenta essencial para a definição do tratamento destes doentes<sup>1-7</sup>. De facto, frequentemente, a única amostra avaliada é o tecido de biopsia, que por definição é exíguo, não existindo acesso à totalidade da neoplasia se o doente não tiver indicação cirúrgica. De lembrar, que a expressão de PD-L1 em carcinomas pulmonares é comprovadamente heterogénea<sup>8-9</sup>, com focos de maior expressão e focos de menor ou até expressão ausente, logo levantando o problema de representatividade da biopsia. A colheita de tecido de biopsia em quantidade suficiente é fulcral, já que estudos anteriores revelaram que a representatividade da biopsia está relacionada com a quantidade de amostra<sup>9</sup>.

Os valores aqui descritos de expressão de PD-L1 na prática clínica do CHUPorto são tendencialmente mais negativos do que os descritos no ensaio clínico KEYTRUDA KEYNOTE-024 em que se baseou a aprovação do anticorpo utilizado no SAP<sup>10</sup>. A distribuição pelas 3 categorias (negativo, positivo ligeiro a intermédio e

positivo elevado) nesse estudo inicial era de 31%, 39% e 30% respectivamente. Nas biopsias de 2017 e 2018 do CHUPorto, a distribuição pelas 3 categorias (negativo, positivo ligeiro a intermédio e positivo elevado) foi de 54%, 26% e 20% respectivamente. Outros estudos como o de Munari *et al.* (2017) demonstraram negatividade em 60% das biopsias de adenocarcinoma e carcinoma epidermoide. Esta tendência de negatividade poderá estar relacionada com diversos factores, nomeadamente com a representatividade da neoplasia como já referido. Outros factores podem incluir questões técnicas, diferenças intra- e inter-observador e o número de casos existentes. Importante mencionar também que um ensaio clínico por definição controla um conjunto de variáveis que, na prática clínica envolvendo a população em geral, dificilmente é possível. De referir ainda que a intensidade de marcação não é relevante para a categoria de expressão atribuída à biopsia mas pode influenciar inadvertidamente a classificação da mesma, já que uma intensidade forte de marcação é facilmente reconhecida em detrimento de uma intensidade fraca<sup>11</sup>.

A análise da expressão de PD-L1 nesta amostra permite ainda assinalar que, comparando os diagnósticos de adenocarcinoma e carcinoma epidermoide, a distribuição de negatividade e positividade do PD-L1 é semelhante com uma ligeira tendência para os carcinomas epidermóides serem mais frequentemente negativos para PD-L1. Curiosamente, nos carcinomas SOE, os casos positivos fortes foram mais frequentes, mas, dado o número reduzido de casos, não é possível inferir tendências.

Relativamente à expressão do anticorpo TTF1 constata-se que 18% dos adenocarcinomas são negativos para este marcador, percentagem esta inferior à descrita previamente<sup>12</sup> (25%). Este mar-

cador é de suma importância no diagnóstico de neoplasias pulmonares contribuindo para aferir se o carcinoma presente no pulmão é primário ou secundário. A maioria dos carcinomas de origem pulmonar é positiva para TTF1 permitindo, juntamente com os dados clínicos e imagiológicos, a definição da origem da neoplasia.

Relativamente às percentagens de frequência das mutações testadas, as descritas neste estudo são consistentes com as referidas em estudos prévios<sup>12</sup>. Actualmente, o estudo molecular de neoplasias é um campo em franco crescimento tornando-se um forte aliado no diagnóstico detalhado das mesmas. O estudo molecular com identificação de *drivers* oncogénicos passíveis de terapêutica dirigida a alvos moleculares é fundamental no tratamento da doença avançada, com impacto positivo na sobrevivência nestes doentes quando tratados com terapêutica alvo. Cada vez mais tem existido um investimento para a determinação sistemática destes *drivers* oncogénicos em doentes com CPNPC não-escamoso, com a utilização preferencial de painéis multigénicos que permitem uma determinação mais alargada destes biomarcadores. Também está descrito o impacto que algumas alterações *driver* podem ter na resposta à imunoterapia com inibidores dos *checkpoints* imunológicos<sup>13</sup>, pelo que para a definição da melhor estratégia de tratamento na doença avançada é necessária a integração dos diferentes biomarcadores (PD-L1 e *drivers* oncogénicos) no algoritmo de decisão clínica.

## CONCLUSÃO

A avaliação da expressão de PD-L1 em carcinomas de origem pulmonar reveste-se de grande interesse na prática clínica. Assim, a aprecia-

ção da realidade hospitalar torna-se uma ferramenta importante na melhoria dos cuidados prestados ao doente.

De futuro, seria importante aferir se a taxa de positividade do PD-L1 se correlaciona como prognóstico dos doentes seleccionados para tratamento imunológico, com diagnóstico de CPNPC.

## ORCID

Carolina Fleming [ID 0000-0003-2106-8744](#)  
Paula Fidalgo [ID 0000-0002-6045-7059](#)  
Hugo Miranda [ID 0000-0002-2798-5554](#)  
Raquel Romão [ID 0000-0003-1062-7387](#)  
António Araujo [ID 0000-0002-7267-3584](#)  
Ramon Vizcaino [ID 0000-0003-4548-4179](#)

## REFERÊNCIAS

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018, 379(24):2342-50.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018, 378(22):2078-92.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016, 375(19):1823-33.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016, 387(10027):1540-50.
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2017, 389(10066):255-65.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-



- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015, 373(17):1627-39.
7. Planchard D, Popat S, Kerr K, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2018, 29(Suppl 4):192-237
  8. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – NSCLC. Agilent DAKO
  9. Munari E, Zamboni G, Marconi M, *et al.* PD-L1 expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: evaluation of small biopsies reliability. *Oncotarget.* 2017, 8(52):90123-31
  10. Roach C, Zhang N, Corigliano E, *et al.* Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry Assay for Pembrolizumab Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016, 24(6):392-7
  11. Marchetti A, Barberis M, Franco R, *et al.* Multicenter Comparison of 22C3 PharmDx (Agilent) and SP263 (Ventana) Assays to Test PD-L1 Expression for NS-CLC Patients to Be Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2017, 12(11):1654-63
  12. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2015. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
  13. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019, 30(8):1321-8.



GRUPO de ESTUDOS  
do CANCRO  
PULMÃO do

## **Pesquisa de mutação T790M sequencial e alteração da abordagem terapêutica após 2 linhas de quimioterapia – caso clínico**

### ***Sequential T790M mutation testing and changes in the therapeutic approach after 2 lines of chemotherapy – clinical case***

Fernanda Estevinho<sup>1,\*</sup> , Ana Catarina Silva<sup>2</sup> , Luís Cirmes<sup>3</sup> , Teresina Amaro<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Oncologia. Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

<sup>2</sup> Serviço de Radiologia. Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

<sup>3</sup> Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto/ I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal.

<sup>4</sup> Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

\* fernandaestevinho@gmail.com

#### **RESUMO**

A mutação do EGFR é identificada em 10-50% dos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Após terapêutica de primeira linha com inibidores da tirosinacina (TKI) de 1.<sup>a</sup> ou 2.<sup>a</sup> linha, em doentes com CPNPC e mutação sensibilizadora do EGFR, o mecanismo de resistência mais frequente é a aquisição de mutação T790M, em 50-70%.

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher com CPNPC, cT2bN1M1b, estadio IV, com metastização cerebral e suprarrenal ao diagnóstico e mutação do EGFR. Realizou radioterapia holocraniana e tratamento com erlotinib. Deteção de mutação T790M após 2 esquemas de quimioterapia, com pesquisas prévias em biópsia líquida e histológica negativas para a pesquisa de mutação T790M. Oito anos após o diagnóstico, está funcionalmente autónoma, assintomática, sob terapêutica com osimertinib.

Este caso ilustra a importância do conhecimento do mecanismo de resistência nos doentes com CPNPC e mutações do EGFR, e o papel de biópsias sequenciais.

**Palavras chave:** Carcinoma de pulmão de não pequenas células/quimioterapia; carcinoma de pulmão de não pequenas células/genética; carcinoma de pulmão de não pequenas células/patologia; mutação EGFR; neoplasias pulmonares/genética; mutação/genética; rebiópsia; terapêutica alvo; resistência a inibidores de tirosinacina; mutação T790M

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abstract

The EGFR mutation is identified in 10-50% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). After first-line therapy, with 1st or 2nd line tyrosinacina (TKI) inhibitors, in patients with NSCLC and a sensitizing EGFR mutation the most frequent mechanism of resistance is the acquisition of a T790M mutation, in 50-70%.

We present the clinical case of a woman with NSCLC, cT2bN1M1b, stage IV with cerebral and adrenal metastasis at diagnosis and EGFR mutation. She underwent holocranial radiotherapy and treatment with erlotinib. Detection of T790M mutation after 2 chemotherapy regimens, with previous negative result on both liquid and histological biopsy for the detection of T790M mutation. Eight years after diagnosis, she is functionally autonomous, asymptomatic, under therapy with osimertinib.

This case illustrates the importance of knowledge of the resistance mechanism in patients with NSCLC and EGFR mutations, and the role of sequential rebiopsies.

**Key words:** Carcinoma, non-small-cell lung/drug therapy; carcinoma, non-small-cell lung/genetics; carcinoma, non-small-cell lung/pathology; EGFR mutation; lung neoplasms/genetics; mutation/genetics; rebiopsy; targeted therapy; TKI-resistance; T790M-mutation

© 2021 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUÇÃO

A mutação (mut) de EGFR está presente em cerca de 10% dos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) ocidentais e 50% dos asiáticos<sup>1</sup>. Em Portugal ocorre em aproximadamente 16,9%<sup>2</sup>.

No tratamento de 1.<sup>a</sup> linha(L) de doentes com CPNPC avançado e mut sensibilizadora do EGFR estão disponíveis inibidores da tirosina cinase (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI), de 1.<sup>a</sup> (erlotinib,

gefitinib), 2.<sup>a</sup> (afatinib, dacomitinib) e 3.<sup>a</sup> geração (osimertinib)<sup>3,4</sup>. O último obteve aprovação pelo INFARMED em Março de 2021, baseado no ensaio clínico (EC) FLAURA<sup>5,6</sup>.

Após tratamento com TKI de 1.<sup>a</sup>/2.<sup>a</sup> geração (G) o principal mecanismo de resistência é a aquisição da mutT790M, em 50-70%<sup>8</sup>. Outros mecanismos de resistência adquirida incluem: mut secundárias no EGFR, ativação de vias alternativas (amplificação MET, HER2, ativação da via MAPK, da via PI3K/AKT, IGF1-R, NFkB, AXL,



mut BRAF) e transformação fenotípica (nomeadamente em carcinoma de pequenas células ou transição epitelio-mesenchimatoso)<sup>3,9</sup>.

Em Fevereiro de 2016 a *European Medicines Agency* (EMA) autorizou condicionalmente o tratamento com osimertinib no CPNPC com mutT790M após TKI de 1.<sup>a</sup>/2.<sup>a</sup>G, de acordo com o EC de fase I/II, AURA extension e AURA II, posteriormente corroborados no EC AURA III<sup>3,4,10</sup>. Outros TKI de 3.<sup>a</sup> geração são o Rociletinib, Osimertinib, Nasartinib e Naquotinib<sup>3, 11</sup>.

O estudo GIOTAG, um estudo observacional retrospectivo, avaliou 204 doentes com CPNPC, doença avançada e mutEGFR(Del19/L858R) tratados sequencialmente com afatinib em 1.<sup>a</sup> L e osimertinib (na progressão e mutT790M). A sobrevivência global (SG) foi 41,3 meses (IC90%: 36,8–46,3)<sup>8</sup>.

Estudos observacionais relatam o papel de biópsias sequenciais na pesquisa de mecanismos de resistência, nomeadamente da mutT790M, após realização de outras terapêuticas<sup>12,13</sup>.

Reporta-se o caso clínico de uma doente com CPNPC e mutEGFR.

## CASO CLÍNICO

Mulher de 51 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial medicada e nódulo coloide tiroideu. Não fumadora, sem exposição ocupacional. Cumpria rastreio de cancro da mama, colo do útero e coloretal. Sem história familiar oncológica.

Recorreu ao Serviço de Urgência a 1/1/2013 por limitação da motricidade do hemicorpo esquerdo, principalmente nos movimentos finos da mão esquerda, com um mês de evolução e dois episódios de movimentos involuntários da mão esquerda. Três dias antes teve cefaleia, tonturas

e vômitos, náuseas e anorexia. A 1/1/2013, a família notou desvio da comissura labial à esquerda. Sem outros sintomas nomeadamente respiratórios, hemoptise, perda ponderal, febre ou outras queixas algicas.

Ao exame objetivo apresentava bom estado geral, com estado funcional compatível com classificação ECOG1 (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Apresentava-se consciente, colaborante e orientada, com hemiparésia do membro superior esquerdo 3+/5 e limitação da motricidade fina da mão esquerda. Tinha dedos em baqueta de tambor. Não se identificavam outras alterações ao exame físico.

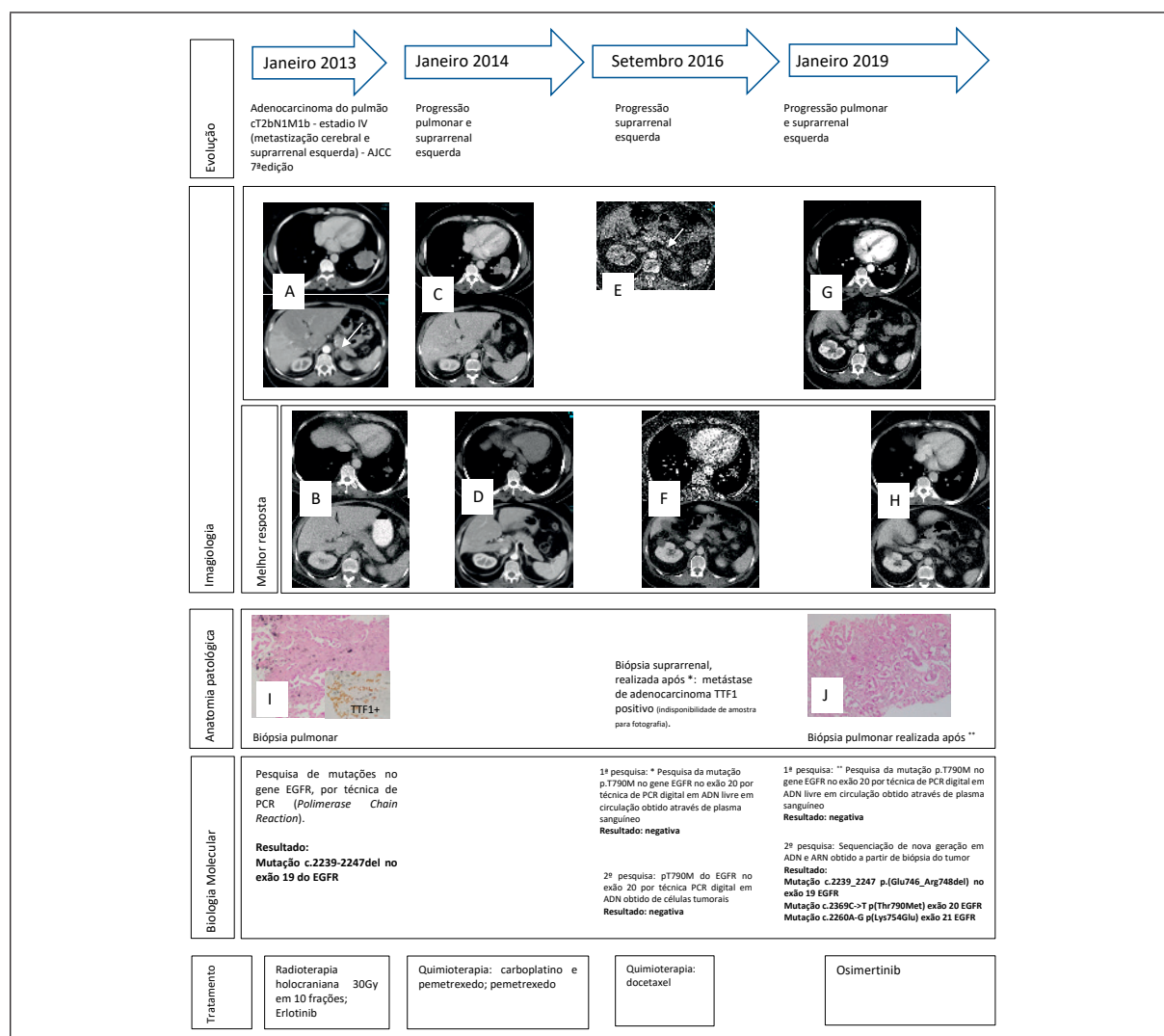
A tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica revelou lesão expansiva subcortical fronto-parietal direita com 26mm, lesão temporal e lesão parietal direitas, edema vasogénico e desvio da linha média.

Na TC toraco-abdomino-pélvica observava-se massa no lobo inferior esquerdo com 57x48mm, contacto e retração pleural, adenomegalias hilares esquerdas e massas na suprarrenal esquerda com 37x20mm e 22x11mm. Realizou biópsia guiada por TC de lesão pulmonar. O exame anatomo-patológico demonstrou adenocarcinoma do pulmão (Figura 1). A doença foi classificada como estadio IV (cT2bN1M1b).

Realizou radioterapia holocraniana e pesquisa de mutEGFR. Detectada mut no exão 19 do EGFR, pelo que iniciou erlotinib 150mg/dia. Apresentou resolução de défices neurológicos, boa tolerância, com rash cutâneo grau (G) 1. A melhor resposta (MR) obtida foi resposta parcial.

Um ano após diagnóstico teve progressão pulmonar e suprarrenal esquerda, pelo que prosseguiu tratamento com protocolo de quimioterapia (QT) com carboplatino e pemetrexedo, seguido de pemetrexedo. Realizou 34 ciclos de QT, com boa tolerância, sendo de referir, astenia G1, ma-

**Figura 1.** Representação esquemática da evolução clínica, exames auxiliares de diagnóstico realizados e terapêutica. **A** – Tomograma axial torácico (TAT) pós contraste revela massa polilobulada no lobo inferior esquerdo (LIE) com 48x57 mm de características tumorais. Nos tomogramas abdominais nota-se massa no braço externo da glândula suprarrenal esquerda (seta) com 24x13 mm de características malignas. **B** – Melhor resposta: TAT pós contraste revela diminuição do tamanho da massa pulmonar e da massa da glândula suprarrenal esquerda compatível com critérios de resposta parcial segundo RECIST 1.1. **C** – Tomograma axial pós contraste revela aumento de tamanho da massa pulmonar no LIE e da metástase da suprarrenal esquerda. **D** – TAT revela franca diminuição das dimensões da massa pulmonar bem como da massa da suprarrenal esquerda. **E** – Tomografia computadorizada (TC) revela aumento de tamanho da metástase da suprarrenal esquerda (seta). **F** – TC com estabilidade da lesão pulmonar e regressão completa da lesão da supra renal esquerda. **G** – Comparativamente há novo aumento de tamanho da massa pulmonar esquerda bem como da massa da suprarrenal que agora envolve também o corpo e braço interno. **H** – TC com nova diminuição da massa pulmonar e da suprarrenal em relação com resposta parcial de acordo com RECIST 1.1. **I** – Adenocarcinoma de padrão acinar, com expressão para TTF-1. **J** – Adenocarcinoma de características semelhantes ao inicial.



nutenção de bom estado geral, ECOG1. Como MR apresentou resposta parcial.

Em Setembro de 2016, teve progressão na suprarrenal esquerda e mediante a evolução terapêutica realizou colheita de plasma sanguíneo para pesquisa da mutT790M por técnica de PCR (*polimerase chain reaction*) digital em ADN livre em circulação (ctDNA). A pesquisa foi negativa, tendo realizado biópsia guiada por TC de lesão da suprarrenal. A pesquisa de mutT790M nesta biópsia foi negativa. Realizou QT com docetaxel, 6 ciclos com resposta parcial. Apresentou anorexia, mucosite, mialgias e astenia G1.

Em Janeiro de 2019, 6 anos após o diagnóstico da doença e sem sintomas, o TC revelou progressão pulmonar e na suprarrenal esquerda. Ponderadas as opções com a doente e decidido pesquisar a mutT790M. A pesquisa no ctDNA foi negativa. Realizada biópsia pulmonar e solicitada sequenciação de nova geração. Detetada a mut: T790M; do exão 19; e do exão 21 do EGFR. Iniciou osimertinib 80mg/dia, que mantém. Como MR teve resposta parcial. Apresenta boa tolerância e encontra-se assintomática.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Cerca de 8 anos após o diagnóstico (superior ao descrito no estudo GIOTAG) a doente apresenta bom estado geral, apesar das manifestações clínicas graves ao diagnóstico.

Este caso clínico demonstra a evolução na abordagem do CPNPC com mutEGFR, tendo ocorrido durante o tratamento da doente: aprovação de novos fármacos, nomeadamente TKI com maior eficácia no sistema nervoso central e dirigidos a mecanismos de resistência adquirida; desenvolvimento das metodologias de estudo de resistência.

Em simultâneo, a pesquisa sequencial de mecanismos de resistência permitiu detetar a presença de mutT790M, e modificar a abordagem.

O benefício da pesquisa sequencial de mutT790M foi relatado previamente por Kuiper *et al* e Ichihara *et al*. Kuiper *et al*, reportaram o impacto das biópsias sequenciais em 66 doentes após tratamento com TKI<sup>12</sup>. A primeira biópsia pós tratamento identificou a mutT790M em 52%<sup>12</sup>. Foram realizadas biópsias posteriores em 27 doentes, havendo alteração do resultado da pesquisa da mutT790M em 30% (n=10), 5 com deteção de novo de mutT790M<sup>12</sup>. Ichihara *et al*, num estudo observacional retrospectivo, avaliaram as biópsias de 102 doentes com CPNPC e mutEGFR tratados com TKI no Hospital Universitário de Okayama. Na progressão, 55 realizaram biópsias. Em 45% identificaram a mutT790M (n=25). Dos 30 doentes com pesquisa negativa, 21 foram rebiopsados após novo tratamento com deteção da mutT790M em 11. O intervalo mediano entre biópsias foi 8,3 meses<sup>13</sup>.

No CPNPC e mutEGFR perspectiva-se a realização de terapêutica dirigida em fases precoces, desenvolvimento de terapêuticas dirigidas aos mecanismos de resistência, incluindo após TKI de 3.ªG e novas formas de avaliação de resposta como a determinação de ctDNA<sup>14</sup>.

Torna-se premente a discussão destes casos clínicos em consultas de grupo multidisciplinares específicas (*Molecular Tumor Board*) e maior acesso a ensaios clínicos.

## AGRADECIMENTOS

Equipa multidisciplinar do Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos.  
Dra. Bárbara Parente.

### Conflitos de interesses:

Fernanda Estevinho: *Advisory Board*: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Novartis, Pfizer. *Palestrante*: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche.

Ana Catarina Silva, Luís Cirnes e Teresina Amaro: sem conflitos de interesses.

### ORCID

Fernanda Estevinho  0000-0002-2694-3993

Ana Catarina Silva  0000-0001-6567-1946

Luís Cirnes  0000-0002-2348-5878

Teresina Amaro  0000-0002-6158-1975

### REFERÊNCIAS

1. Gaut D, Sim MS, Yue Y, *et al.* Clinical Implications of the T790M Mutation in Disease Characteristics and Treatment Response in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(1):e19-e28.
2. de Mello RA, Pires FS, Marques DS, *et al.* EGFR exon mutation distribution and outcome in non-small-cell lung cancer: a Portuguese retrospective study. *Tumour Biol*. 2012; 33(6):2061-8.
3. Silveira AM, Teixeira E. Resistências adquiridas aos inibidores tirosina cinase do EGFR no Carcinoma Pulmonar Não Pequenas Células. *Revista GECP*. 2018; VOL XV(1):45-52.
4. *European Medicines Agency* – Tagrisso (osimertinib). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#authorisation-details-section>. Acedido em 10/04/2021.
5. Infarmed. Relatório público de avaliação, Tagrisso (osimertinib). <https://www.infarmed.pt/documentos/15786/1424140/Relatório+de+avaliação+de+financiamento+público+de+Tagrisso+%28osimertinib%29+2021/168516a0-a4aa-ec85-bcf1-19100de89667>. Acedido em 10/04/2021.
6. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):113-125.
7. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, *et al.* Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2019; 30 (suppl\_5): v851-v934.
8. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, *et al.* Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncol*. 2019;15(25):2905-2914.
9. Ribeiro L, Gomes T. Mecanismos de resistência aos inibidores da tirosinacina do gene EGFR. *Revista GECP*. 2017; VOL XIV(1):11-20.
10. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, *et al.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(7):629-640.
11. Park K, Jänne PA, Kim DW, *et al.* Olmutinib in T790M-positive non-small cell lung cancer after failure of first-line epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy: A global, phase 2 study. *Cancer*. 2021. Publicação eletrónica antecipada. DOI: 10.1002/cncr.33385.
12. Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, *et al.* Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer*. 2014; 85(1):19-24.
13. Ichihara E, Hotta K, Kubo T, *et al.* Clinical significance of repeat rebiopsy in detecting the EGFR T790M secondary mutation in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9(50):29525-29531.
14. Gray JE, Peled N, Markovets A, *et al.* Longitudinal circulating tumour DNA (ctDNA) monitoring for early detection of disease progression and resistance in advanced NSCLC in FLAURA. *Ann Oncol*. 2019; 30: v851-v934.

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

### DA REVISTA DO GRUPO DE ESTUDOS DO CÂNCRO DO PULMÃO

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

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

A Revista do GECP é de livre acesso. Todos os artigos estão disponíveis, de forma gratuita, em [gecp.pt](http://gecp.pt).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA GEC P ANEXO I

### DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

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

Nome dos autores:

1. \_\_\_\_\_

Conflitos de interesse:  Sim\*  Não Assinatura \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

Conflitos de interesse:  Sim\*  Não Assinatura \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Conflitos de interesse:  Sim\*  Não Assinatura \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

Conflitos de interesse:  Sim\*  Não Assinatura \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Conflitos de interesse:  Sim\*  Não Assinatura \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

Conflitos de interesse:  Sim\*  Não Assinatura \_\_\_\_\_

\* Indicar os conflitos de interesse de cada autor: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

Sim  Não



