



**Carollina Danezi Felin**

**CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO  
ADENOCARCINOMA, ESTADIO IA COM PROGRESSÃO PARA ESTADIO IV,  
EGFR MUTADO, COM MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790M E AUSÊNCIA DE  
EXPRESSÃO DE PD-L1: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Santa Maria, RS

2019

**Carollina Danezi Felin**

**CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO  
ADENOCARCINOMA, ESTADIO IA COM PROGRESSÃO PARA ESTADIO IV,  
EGFR MUTADO, COM MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790M E AUSÊNCIA DE  
EXPRESSÃO DE PD-L1: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho Final de Graduação apresentado ao  
Curso de Medicina, Área de Ciências da  
Saúde, da Universidade Franciscana - UFN,  
como requisito parcial para obtenção do grau  
de Médico – Bacharel em Medicina.

Orientador Prof. Dr. Júlio César Sarturi

Santa Maria, RS.

2019

Carollina Danezi Felin

**CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO  
ADENOCARCINOMA, ESTADIO IA COM PROGRESSÃO PARA ESTADIO IV,  
EGFR MUTADO, COM MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790M E AUSÊNCIA DE  
EXPRESSÃO DE PD-L1: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho Final de Graduação apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico – Bacharel em Medicina.

Júlio César Sarturi - Orientador (UFN)

Grazielli dos Santos Lidtke (UFN)

Liliani Mathias Brum (UFN)

Aprovado em 8 de novembro de 2019.

## RESUMO

### CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO ADENOCARCINOMA, ESTADIO IA COM PROGRESSÃO PARA ESTADIO IV, EGFR MUTADO, COM MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790 E AUSÊNCIA DE EXPRESSÃO DE PD-L1: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

**Introdução:** O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais incidente e mais letal em todo o mundo. O adenocarcinoma, subtipo do carcinoma de pulmão não pequenas células, foi amplamente estudado e atualmente é beneficiado pelos novos conhecimentos da onco-patogenética. O avanço científico dessa área possibilitou a utilização, quando há mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico, da terapia alvo molecular e, quando há positividade de imunorreação da proteína 1 ligante de morte celular programada, da imunoterapia, ambos em tumores avançados (estadio IV). **Objetivo:** relatar, estudar e revisar um caso clínico-oncológico sobre adenocarcinoma de pulmão, estadio IA com progressão para estadio IV, com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico no éxon 19, com presença de mutação de resistência T790M e com ausência de imunexpressão da proteína 1 ligante de morte celular programada. Além disso, a partir da leitura e entendimento do caso, pretende-se, também, disseminar o conhecimento adquirido em relação à apresentação clínico-patológica, ao diagnóstico, ao estadiamento, à biologia tumoral, ao acompanhamento e à conduta, bem como às particularidades que envolvem os avanços no tratamento deste tipo de câncer. **Métodos:** este trabalho consiste em um relato de caso com posterior revisão de literatura. Foi realizado através de estudo retrospectivo do prontuário e de exames laboratoriais, moleculares, de imagem e de genotipagem. O diagnóstico inicial se deu no estadio IA e a conduta inicial foi cirúrgica. Porém, durante o seguimento oncológico, houve progressão com aparecimento, inicialmente, de metástase cerebral (estadio IV). Foi realizada genotipagem, cujo resultado demonstrou mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico no éxon 19, determinando, assim, a necessidade de iniciar terapia alvo molecular. Não houve imunexpressão da proteína 1 ligante de morte celular programada que indicasse imunoterapia. Durante o tratamento, paciente evoluiu com metástase óssea no íliaco esquerdo. Identificou-se a aquisição da mutação de resistência T790M, sendo necessária a substituição de medicamento alvo molecular. Apesar da utilização das terapias atuais disponíveis durante o seguimento após a radioterapia antiálgica, a paciente foi a óbito em janeiro de 2019 devido ao desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar e de insuficiência respiratória. **Conclusão:** Os avanços na área da pato-onco-genética proporcionaram o desenvolvimento de novas estratégias contra o câncer de pulmão, incluindo a terapia alvo e a imunoterapia, o que melhorou a qualidade de vida e aumentou a sobrevida livre de doença para alguns subtipos do câncer de pulmão. Porém, tanto a terapia alvo, quanto a imunoterapia, não são recomendáveis para todos os tipos de câncer de pulmão. Além disso, a resposta à terapia alvo pode ser curta, quando ocorre aquisição de resistência, em geral, com progressão da doença, apesar da substituição medicamentosa. Este trabalho foi valoroso na aquisição e propagação de conhecimentos, em ambiente acadêmico, possibilitando cumprir com todos os objetivos propostos.

**Palavras-chave:** câncer de pulmão, carcinoma de pulmão não pequenas células, adenocarcinoma de pulmão, terapia alvo molecular no câncer de pulmão, imunoterapia no câncer de pulmão.

## ABSTRACT

### NON SMALL CELLS LUNG CARCINOMA, SUBTYPE ADENOCARCINOMA, STADIUM IA PROGRESSION TO STADIUM IV, EGFR MUTED, T790M RESISTANCE MUTATION AND ABSENCE OF PD-L1 EXPRESSION: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

**Introduction:** lung cancer is the most incident and most lethal malignant neoplasm in the world. Adenocarcinoma, a subtype of non-small cells lung carcinoma, has been extensively studied and is currently benefited by the new knowledge of onco-patho-genetics. The scientific advance of this area allowed the use, when there is a mutation in the epidermal growth factor receptor, of the molecular target therapy and, when there is positivity of immunoreaction of the programmed death-ligand 1, immunotherapy, both in advanced tumors (stage IV). **Objective:** to report, study and review a clinical and oncological case of lung adenocarcinoma, stage IA with progression to stage IV, with a mutation in the epidermal growth factor receptor in the exon 19, with presence of mutation of resistance T790M and absence of immunoexpression of the programmed death-ligand 1. In addition, from the reading and understanding of the case, it is also intended to disseminate the knowledge acquired in relation to clinical-pathological presentation, diagnosis, staging, tumor biology, follow-up and conduct, as well as the particularities that involve the advances in the treatment of this type of cancer. **Methods:** this work consists of a case report with a literature review. It was performed through a retrospective study of the medical record and laboratory, molecular, imaging and genotyping tests. The initial diagnosis was in stage IA and the initial procedure was surgical. However, during the oncologic follow-up, there was progression with the appearance, initially, of cerebral metastasis (stage IV). Genotyping was performed, the result of which demonstrated a mutation in the epidermal growth factor receptor in exon 19, thus determining the need to initiate molecular target therapy. There was no immunoexpression of programmed death-ligand 1 that indicated immunotherapy. During treatment, the patient developed bone metastasis in the left iliac. The acquisition of the T790M resistance mutation was identified and the substitution of a molecular target drug was required. Despite the use of the current therapies available during follow-up after antialgic radiotherapy, the patient died in January 2019 due to the development of pulmonary thromboembolism and respiratory insufficiency. **Conclusion:** Advances in the field of patho-onco-genetics have led to the development of new lung cancer strategies, including target therapy and immunotherapy, which improved quality of life and increased disease-free survival for some subtypes of the lung. lung cancer. However, both target therapy and immunotherapy are not recommended for all types of lung cancer. In addition, the response to target therapy may be short when resistance acquisition occurs, usually with disease progression despite drug substitution. This work was valuable in the acquisition and propagation of knowledge in an academic environment, enabling to fulfill all the proposed objectives.

**Keywords:** lung cancer, non-small cell lung cancer, lung adenocarcinoma, molecular target therapy in lung cancer, immunotherapy in lung cancer.

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Comparação entre a 7ª e a 8ª edição do estadiamento/ classificação TNM para o câncer de pulmão .....	12
--	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	9
1.2 EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E SUSCEPTIBILIDADE AO CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS .....	10
1.3 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DOS CÂNCERES DE PULMÃO .....	10
1.4 ATUALIZAÇÕES NO ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO TNM PARA O CÂNCER DE PULMÃO: COMPARAÇÃO ENTRE 7ª (2010) e 8ª (2017) EDIÇÕES .....	11
1.5 TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO ATUAL PARA CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO ADENOCARCINOMA, BASEADO NO ESTADIAMENTO, CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR, PRESENÇA DE MUTAÇÃO <i>DRIVE</i> EXCLUDENTE (EGFR OU ALK), MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790M E EXPRESSÃO DE PD-L1 .....	13
1.6 OBJETIVOS .....	15
1.6.1 Objetivo Geral .....	15
1.6.2 Objetivos específicos .....	15
1.7 METODOLOGIA .....	16
1.7.1 Sujeito da pesquisa .....	16
1.7.2 Instrumento de coleta de dados .....	16
<b>2 DESCRIÇÃO DO CASO</b> .....	17
2.1 DADOS DEMOGRÁFICOS .....	17
2.2 HISTÓRIA CLÍNICA, EXAME FÍSICO, EXAMES COMPLEMENTARES PARA ELUCIDAÇÃO DO DIAGNÓSTICO E DO ESTADIAMENTO, DETERMINANDO O TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO NO SEGUIMENTO ONCOLÓGICO DE PACIENTE COM CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO ADENOCARCIBOMA .....	17
<b>3 DISCUSSÃO COM REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	22
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	27
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	29
<b>ANEXO A:</b> RX simples de tórax. ....	33
<b>ANEXO B:</b> TC de tórax: identificação inicial do nódulo pulmonar que levou à avaliação oncológica. ....	37
<b>ANEXO C:</b> Exame AP da biópsia percutânea de nódulo em pulmão superior direito .....	40
<b>ANEXO D:</b> Exame IMH da biópsia percutânea de nódulo em pulmão superior direito .....	41
<b>ANEXO E:</b> Exame AP de lobectomia superior direita .....	42
<b>ANEXO F:</b> Exame IMH de lobectomia superior direita .....	43

<b>ANEXO G:</b> Genotipagem: pesquisa de mutação EGFR em espécime de lobectomia superior direita.....	44
<b>ANEXO H:</b> Exame AP de lobectomia superior esquerda .....	45
<b>ANEXO I:</b> Pet-TC oncológico de corpo inteiro: micronódulos pulmonares difusos.....	48
<b>ANEXO J:</b> Pesquisa sérica de CEA: em elevação .....	50
<b>ANEXO K:</b> RNM de crânio: metástase cerebral .....	51
<b>ANEXO L:</b> Pesquisa de PD-L1: ausência de imunexpressão (menor que 1%) .....	54
<b>ANEXO M:</b> RNM de crânio: diminuição da lesão cerebral após um mês de uso da TAM (Erlotinibe e Bevacizumabe) .....	55
<b>ANEXO N:</b> TC de tórax: discreta redução de tamanho dos pequenos nódulos pulmonares bilaterais, após um mês do uso de TAM (Erlotinibe e Bevacizumabe). Comparação entre Pet-TC de 30/11/2017 e 22/03/2018, após um mês de TAM .....	58
<b>ANEXO O:</b> Pet-TC oncológico de corpo inteiro: diminuição das lesões pulmonares, após três meses de TAM (Erlotinibe e Bevacizumabe). Comparação entre Pet-TC de 22/12/2017 e 07/05/2018, após três meses de TAM.....	61
<b>ANEXO P:</b> Pet-TC oncológico de corpo inteiro: aparecimento de lesão no osso ilíaco/ metástase óssea. Micronódulos pulmonares estáveis.....	63
<b>ANEXO Q:</b> Pesquisa de mutação T790M por biópsia líquida: positiva (setembro de 2018).....	66
<b>ANEXO R:</b> RNM de crânio: metástase cerebral estável.....	68
<b>ANEXO S:</b> Pet-TC oncológico de corpo inteiro: aumento significativo de lesão óssea metastática em osso ilíaco .....	70
<b>APÊNDICE A:</b> Autorização do responsável pela instituição, local da coleta de dados, para o desenvolvimento da pesquisa .....	75
<b>APÊNDICE B:</b> Termo de confidencialidade .....	76
<b>APÊNDICE C:</b> Termo de autorização para uso de dados do prontuário .....	77



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A oncologia, a patologia e a genética são especialidades que, nos últimos anos, vêm despertando extremo interesse médico devido a constante capacidade de inovação e aperfeiçoamento do conhecimento. O avanço científico dessas áreas serviu como base para as novas abordagens antineoplásicas modernas. Exemplo disso é a detecção de proteínas através da imuno-histoquímica (IMH) e, também, a detecção de marcadores moleculares, os quais determinam tratamentos específicos, como terapia alvo molecular (TAM) e imunoterapia (IMT). Tal progresso revolucionou a forma de tratar vários tipos de câncer, incluindo o carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC) (BRASIL, 2019).

A ampliação dessas áreas de conhecimento tão específicas se torna pouco possível durante a graduação, pois há uma infinidade de conteúdos que devem ser estudados nas bases de ensino, dentro da formação do médico generalista. Porém, entender as formas de tratar o câncer com base nos estudos atuais, oportuniza um maior conhecimento das diversas áreas médicas e seus campos de atuação. Muitos desses assuntos referentes à oncologia, à patologia e à genética médica, poderão ser vivenciados e aplicados à prática clínica ao se relatar, revisar e discutir o caso proposto.

Este trabalho consiste em um relato de caso com revisão de literatura. Apresenta relevância acadêmica, uma vez que aborda informações relacionadas ao câncer de pulmão, o qual é considerado a principal causa mundial de morte por câncer. Dessa forma, por meio da identificação, da caracterização, do combate aos fatores de risco e do entendimento do comportamento biológico desse tipo de câncer, este estudo torna-se de grande importância para o diagnóstico precoce e para o tratamento da doença. Isso possibilita redução das taxas de incidência e de morbimortalidade do câncer de pulmão.

A escolha do caso relatado deu-se pelo fato de envolver o diagnóstico e o acompanhamento de uma paciente oncológica com diagnóstico de CPNPC subtipo adenocarcinoma, o qual é alvo de novas abordagens terapêuticas envolvendo a TAM e a IMT. Além disso, a partir da leitura e entendimento do caso, pode-se conhecer o seguimento oncológico e suas intercorrências clínicas, bem como o tratamento adequado a cada fase da doença, cuja escolha deve ser baseada no estadiamento e nos perfis genético e molecular do tumor.

Há uma enorme complexidade de informações que se relacionam, gerando uma rede de conhecimentos necessários para conduzir, de forma personalizada, cada caso oncológico. O estudo da biologia tumoral não se esgota. A cada dia surgem novos conhecimentos que culminam em formas diferentes de melhor acompanhar e tratar o paciente oncológico, seja de forma curativa ou paliativa, promovendo conforto e melhor qualidade de vida. Nesse cenário, este estudo torna-se fundamental para a população acadêmica, por estimular o conhecimento, promover atualização e provocar discussão e interesse do leitor.

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E SUSCEPTIBILIDADE AO CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

O câncer de pulmão é considerado uma das neoplasias mais incidentes e a mais letal em todo o mundo, representando uma em cada cinco mortes por câncer (BRAY et al., 2018). No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) revelaram que 13% de todos os novos casos de câncer serão de pulmão (BRASIL, 2018).

Sabe-se que, aproximadamente, 85% dos cânceres de pulmão são relacionados ao tabagismo, pois a combustão do tabaco libera muitas substâncias carcinogênicas, incluindo o benzopireno, um procarcinógeno. O polimorfismo do gene P450 e do produto genético CYP1A1 que metabolizam o benzopireno pode determinar a susceptibilidade à carcinogênese química do câncer de pulmão, mesmo em fumantes passivos. Aproximadamente 10% da população branca tem o genótipo permissivo CYP1A1, com risco sete vezes maior de câncer de pulmão, mesmo em fumantes passivos (FELIN; FELIN, 2016).

## 1.3 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DOS CÂNCERES DE PULMÃO

Aproximadamente 95% dos tumores pulmonares são carcinomas e 5% abrangem tumores carcinóides, linfomas e de origem mesenquimal. Os carcinomas são portanto, a maioria dos cânceres de pulmão, desses, 5% são carcinomas de pulmão pequenas células (CPPC) e 85% são carcinomas de pulmão não pequenas células (CPNPC). Os CPNPC incluem o adenocarcinoma (45-50%), o carcinoma de células escamosas (25-30%) e o carcinoma de grandes células anaplásico (5-10%) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

O adenocarcinoma corresponde a maioria dos CPNPC e apresenta as seguintes características: localização mais periférica, maior ocorrência em mulheres, não fumantes, apresentam positividade para o fator de transcrição de tireóide tipo 1 (TTF1), podem

apresentar mutações genéticas e moleculares características e também estar relacionado à osteoartropatia hipertrófica paraneoplásica (GOLDMAN; SCHAFER, 2016).

#### 1.4 ATUALIZAÇÕES NO ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO TNM PARA O CÂNCER DE PULMÃO: COMPARAÇÃO ENTRE 7ª (2010) E 8ª (2017) EDIÇÕES

A *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC) utilizam o sistema de classificação tumor-linfonodo-metástase (TNM) como uma ferramenta para estadiar os diferentes tipos de câncer com base em determinados critérios. Essa classificação é baseada no tamanho do tumor (T), disseminação linfática (N) e metástase à distância (M) (FELIN; FELIN, 2016).

Recentemente, houve atualização do sistema de estadiamento e classificação TNM utilizado para o câncer de pulmão, especificamente em relação aos componentes T e M da classificação TNM. O componente N não sofreu alteração. As atualizações fazem parte da 8ª edição e foi publicada no ano de 2017, mas, apenas foi empregada a partir de janeiro de 2018 (MOC, 2019).

De acordo com a edição anterior, publicada em 2010 (BUZAID; MALUF, 2014), o componente que avaliava o tamanho tumoral (T) considerava tumores primários menores ou iguais a 2,0 cm como T1a. Porém, com a nova edição, os tumores até 1,0 cm são considerados T1a, os tumores maiores que 1,0 e até 2,0 cm são T1b e os maiores que 2,0 até 3 cm são T1c, subdividindo a categoria T1 em três (antes eram duas categorias T1). Além disso, a nova edição considerou dentro da categoria T1 os tumores minimamente invasivos (T1mi). Em relação ao T2, na edição antiga, o T2a envolvia tumores maiores que 3 até 5 cm, o T2b tumores maiores que 5 até 7 cm; porém, na edição nova, o T2a equivale a tumores maiores que 3 até 4 cm e o T2b a tumores maiores que 4 até 5 cm. Se avaliarmos as alterações em relação ao componente do tamanho de tumor T3, na edição antiga equivalia a tumores maiores que 7,0 cm, incluindo além de outros critérios, a invasão do diafragma. Na nova edição, T3 está associado a tumores medindo mais que 5 até 7 cm e não inclui a invasão do diafragma. A invasão do diafragma, na nova edição, passou a fazer parte da categoria T4 que também inclui outros critérios, incluindo tumores maiores que 7 cm (MOC, 2019).

Além disso, o componente que avalia disseminação hematogênica/ metástase à distância (M) também sofreu alteração em relação à edição anterior. Segundo a 7ª edição (2010), havia uma divisão em duas categorias: M1a (nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais ou derrame pleural ou pericárdico maligno) e M1b (metástase

à distância). Atualmente, segundo a 8ª edição (2017), o componente M foi dividido em três categorias: M1a (presença de nódulos contralaterais pulmonares); M1b (metástase extratorácica única, em um órgão); e, M1c (múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos). Com isso, o aparecimento de metástase única ou múltipla foi separado em grupos diferentes, incluindo a ocorrência de que um único sítio extratorácico possa ter múltiplas metástases e ser considerado M1c. O impacto da atualização da 8ª edição da classificação TNM inclui maior subdivisão dos componentes T (tamanho do tumor) e M (metástase), gerando maior estratificação dos grupos de estadiamento (Quadro 1). As alterações no componente T refletem a maior importância à mensuração do tumor, já que influencia diretamente na escolha terapêutica, incluindo a escolha exclusivamente cirúrgica em tumores iniciais (estádios IA e IB) (MOC, 2019).

**Quadro 1** – Comparação entre 7ª e 8ª edições do sistema de estadiamento/ classificação TNM para o câncer de pulmão: nova edição demonstrando maior estratificação dos grupos de estadiamento.

<b>Edição antiga/ 7ª edição/ Estádios</b>	<b>Nova edição/ 8ª edição/ Estádios</b>
Carcinoma oculto: T0N0M0	Carcinoma oculto: T0N0M0
0: TisN0M0	0: TisN0M0
IA: T1N0M0	IA1: T1mi-1AN0M0
IB: T2aN0M0	IA2: T1bN0M0
IIA: T2bN0M0/ T2aN1M0	IA3: T1cN0M0
IIB: T2bN1M0/ T3N0M0	IB: T2aN0M0
IIIA: T3N1M0/ T1-3N2M0/ T4N0-1M0	IIA: T2bN0M0
IIIB: qqTN3M0/ T4N2M0	IIB: T1a-2bN1M0/ T3N0M0
IV: qqTqqNM1	IIIA: T1a-2bN2M0/ T3N1M0/ T4N0-1M0
	IIIB: T1a-2bN3M0/ T3-4N2M0
	IIIC: T3-4N3M0
	IVA: qqTqqNM1A-1B
	IVB: qqTqqNM1C

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

Portanto, é importante conhecer sobre as alterações ocorridas no sistema de estadiamento e classificação TNM, pois elas modificam a maneira com que os tumores de pulmão se enquadram no TNM e, com isso, seu estadiamento. Como o tratamento do câncer de pulmão é baseado no estadiamento, essa mudança pode trazer novas abordagens protocolares.

### 1.5 TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO ATUAL PARA CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO ADENOCARCINOMA, BASEADO NO ESTADIAMENTO, CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR, PRESENÇA DE MUTAÇÃO *DRIVE* EXCLUDENTE (EGFR OU ALK), MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790M E EXPRESSÃO DE PD-L1

De acordo com o Manual de Oncologia Clínica (MOC), atualizado em 2019, a terapia oncológica para o CPNPC varia de acordo com o estadiamento. Em CPNPC, estágio inicial IA e IB, o tratamento é exclusivamente cirúrgico. Para o estadiamento IIA, considera-se a quimioterapia adjuvante. Para os estádios IIB até IIIB, recomenda-se a quimioterapia adjuvante em primeira linha, com Cisplatina e Vinorelbina ou outras opções: A-Cisplatina com Gencitabina, B-Carboplatina com Paclitaxel, C-Carboplatina com Docetaxel, D-Pemetrexede com Carboplatina, E-Pemetrexede com Cisplatina.

No estadiamento IIIC, indica-se a combinação concomitante de radioterapia e quimioterapia (Cisplatina e Etoposídeo ou Carboplatina e Paclitaxel ou Cisplatina e Pemetrexede) e após, consolidação do tratamento com Durvalumabe (MOC, 2019).

O tratamento dos pacientes com CPNPC em estágio IV (metastático) envolve o acompanhamento multiprofissional, os cuidados paliativos e a avaliação do perfil genético e molecular para determinação, respectivamente, da TAM e da IMT. Nesse estágio avançado, há possibilidade de se utilizar alguns protocolos de quimioterapia combinando diferentes drogas, com ou sem associação a IMT, a depender da expressão IMH da proteína 1 ligante de morte celular programada (PD-L1). Outro alvo a ser pesquisado nesse estágio envolve o estudo do perfil genético que pode determinar presença de alguns tipos de mutação que hoje em dia são alvos específicos de tratamento (MOC, 2019).

Pode-se utilizar a IMT como monoterapia para primeira linha de tratamento para CPNPC avançado, quando as células tumorais imunoexpressarem PD-L1 em valores iguais ou superiores a 50%. Em torno de 23 a 30% dos CPNPC estágio IV, tem expressão IMH de PD-L1 igual ou acima de 50% e, portanto, se beneficiarão de IMT com pembrolizumabe, nesse caso, em regime de monoterapia. Quando esses pacientes que tem indicação formal de pembrolizumabe em monoterapia, exibem alguma contraindicação de IMT, como por exemplo, doença autoimune ou uso de altas doses de corticoides, a utilização de quimioterapia associada ao antiangiogênico bevacizumabe é uma boa opção (MOC, 2019; YAMAMOTO et al., 2018).

Quando a expressão de PD-L1 encontra-se abaixo de 50%, a quimioterapia combinando diferentes drogas com ou sem associação à IMT com pembrolizumabe pode ser

utilizada, inclui, portanto, além de outras, as seguintes combinações: A- Se for adenocarcinoma (não escamoso): Carboplatina e Pemetrexede ou Cisplatina e Pembrolizumabe; B- Se for escamoso: Paclitaxel, Carboplatina e Pembrolizumabe ou Nab-paclitaxel, Carboplatina e Pembrolizumabe. Quando por algum motivo, não for possível realizar a quimioterapia nesses pacientes com baixa expressão de PD-L1 (abaixo de 50%), admite-se o uso de IMT em monoterapia com pembrolizumabe, desde que a imunexpressão de PD-L1 esteja entre 1-49%. A monoterapia com pembrolizumabe não é recomendada quando a expressão de PD-L1 for inferior a 1% (MOC, 2019).

A avaliação genética inclui a pesquisa de mutações mutuamente exclusivas, chamadas de condutoras ou *drivers*, que selecionam casos de CPNPC para TAM. Algumas dessas mutações são: *Human Epidermal growth factor Receptor 1* (EGFR), *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK), Proto-oncogene 1 Receptor Tirosina Quinase (ROS1) e do gene da *Raf* Quinase tipo B (BRAF), *Kirsten Ras Oncogene* (KRAS), *mesenchymal-epithelial transition factor* (MET), *Rearranged During Transfection* (RET), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) e *Tyrosine Kinase Receptor A* (TRK). A mutação EGFR ocorre em 60% dos CPNPC, portanto é a mutação drive mais frequente em CPNPC, e por isso, a determinação do perfil genético pode começar pela investigação dessa mutação, uma vez que são mutuamente excludentes (BALBOTO et al., 2016; FERREIRA; ROCHA, 2010).

Segundo Dogan et al. (2012) a detecção da mutação ativadora EGFR é a única forma para selecionar pacientes indicados a usar TAM com inibidor de tirosina quinase (TKi) do EGFR, ou seja, anti-EGFR (Gefitinibe, Erlotinibe e Afatinibe) em primeira linha e com altas taxas de resposta (71%). Alguns desses pacientes podem desenvolver mutação de resistência por expansão clonal. Por esse motivo, é muito importante investigar possível mutação EGFR T790M em pacientes que têm progressão da doença, apesar da TAM anti-EGFR. Nesses casos está indicado uso de Osimertinibe (MAEMONDO, 2016; ROSELL et al., 2012).

O Osimertinibe atualmente, também pode ser usado em primeira linha, para o tratamento do CPNPC avançado, EGFR mutado, uma vez que esse TKi de terceira geração, demonstrou superioridade, quando comparado aos outros TKis do EGFR, em relação a sobrevida livre de doença, no estudo chamado de FLAURA (MOC, 2019; SORIA et al., 2018).

Conclui-se deste modo, que para pacientes com CPNPC avançado, a avaliação da hiperexpressão de PD-L1 (acima ou igual a 50%) por IMH, é um indicador fundamental para a análise de candidatos à IMT com uso de Pembrolizumabe, assim como a detecção da mutação *drive* EGFR é essencial para determinação da TAM com TKIs do EGRF, tais como:

Gefitinibe, Erlotinibe, Afatinibe, e mais recentemente o Osimertinibe, em primeira linha. Porém, vale lembrar que os CPNPC que são EGFR mutados, em geral, não hiperexpressam PD-L1 (MOC, 2019).

As mutações ALK podem ser detectadas em pacientes com CPNPC avançados, geralmente subtipo adenocarcinoma, não fumantes e faixa etária mais jovem, e indicam alta sensibilidade ao uso de um inibidor de tirosina quinase de ALK, chamado Crizotinibe. Porém, os tumores EGFR mutados não são ALK mutados, pois as mutações *drivers* são mutuamente excludentes (BALBOTO et al, 2016).

A detecção dos níveis séricos do antígeno carcinoembrionário (CEA) pode ser útil para indicar recidivas e/ou metástases (PACHECO; PASCHOAL; CARVALHO, 2002).

## 1.6 OBJETIVOS

### 1.6.1 Objetivo geral

Objetivo acadêmico de relatar, estudar, revisar e difundir o conhecimento adquirido através de um caso clínico-oncológico de CPNPC, subtipo adenocarcinoma, estadió IA com progressão para estadió IV, mutação do EGFR (éxon 19) positiva, com aquisição de mutação de resistência T790M e ausência de imunoexpressão de PD-L1.

### 1.6.2 Objetivos específicos

- Relatar um caso de adenocarcinoma de pulmão, estadió IA (T1aN0M0) com progressão para estadió IV (qTqNM1), mutação no EGFR (éxon 19) positiva, com aquisição de mutação de resistência T790M e ausência de imunoexpressão de PD-L1;
- Estudar a apresentação clínica, oncológica e patológica, o diagnóstico, o estadiamento, a escolha da terapia antineoplásica adequada a cada fase da doença, bem como, as particularidades que envolvem a TAM e a IMT associadas ao adenocarcinoma de pulmão, um tipo de CPNPC.
- Revisar a literatura referente ao câncer de pulmão do subtipo não pequenas células, como é o adenocarcinoma relatado neste caso, e, assim, confrontar dados encontrados na literatura com os evidenciados no relato deste caso;

- Difundir, em ambiente acadêmico, o conhecimento adquirido através deste relato de caso e assim, contribuir, não só com o ensino na área da saúde, mas também com a divulgação do tema abordado, que inclui um dos principais tipos de câncer no Brasil e no mundo, já que é um dos mais incidentes e o mais letal.

## 1.7 METODOLOGIA

### 1.7.1 Sujeito da pesquisa

Paciente com 66 anos, 85 kg, sexo feminino, cor branca, farmacêutica aposentada, casada, natural e procedente de Santa Maria (RS), com diagnóstico de CPNPC, subtipo adenocarcinoma, estágio IA (T1aN0M0) com progressão da doença para estágio IV (T1aN0M1), bilateral, com componente multifocal *in situ*, EGFR mutado, mutação de resistência T790M positiva e ausência de imunexpressão de PD-L1.

### 1.7.2 Instrumento de coleta de dados

Todas as informações obtidas foram guardadas sigilosamente, com rigor e confiabilidade, segundo Termo de Confiabilidade (Apêndice A).

A coleta de dados foi iniciada somente após assinatura do Termo de Autorização para Uso de Dados do Prontuário (Apêndice B), e prévia Autorização do Responsável pela Instituição, local da coleta de dados para o desenvolvimento da pesquisa (Apêndice C).

O relato do caso foi realizado através do estudo retrospectivo do prontuário da paciente. Também foram revisados e estudados os exames diagnósticos e complementares.

A revisão narrativa de literatura foi realizada com base em referências atuais acerca do tema abordado, através da análise sistemática das referências bibliográficas nas principais bases de dados e literatura atualizada.



## 2 DESCRIÇÃO DO CASO

### 2.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Paciente de 66 anos, 85 kg, sexo feminino, cor branca, farmacêutica aposentada, casada, natural e procedente de Santa Maria, RS.

### 2.2 HISTÓRIA CLÍNICA, EXAME FÍSICO, EXAMES COMPLEMENTARES PARA ELUCIDAÇÃO DO DIAGNÓSTICO E DO ESTADIAMENTO, DETERMINANDO O TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO NO SEGUIMENTO ONCOLÓGICO DE PACIENTE COM CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, SUBTIPO ADENOCARCINOMA

Paciente com 66 anos, sexo feminino, cor branca, farmacêutica aposentada, casada, natural e procedente de Santa Maria, RS.

Em agosto de 2013, a paciente consultou com pneumologista por apresentar queixa principal de tosse produtiva há 1 semana e astenia há 2 meses.

Ao ser arguida sobre seus antecedentes pessoais patológicos, relatou ser portadora de asma (em uso de Vilanterol/Futicasona e Salbutamol inalatórios), rinite alérgica (em uso de Ciclesonida nasal), hipertensão arterial sistêmica (em uso de Olmesartana/Anlodipina) e depressão (em uso de Escitalopram). Além disso, evidenciou-se história pregressa de melanoma *in situ* na região do tórax. Relatou não ser tabagista, nem etilista.

À anamnese referente aos seus antecedentes familiares, relatou a ocorrência de diversos tipos de câncer na família. Entre esses: adenocarcinoma de pulmão (pai, aos 80 anos, falecido), de melanoma nodular (mãe, aos 90 anos, viva), de linfoma (irmã, aos 44 anos, falecida e tio avô paterno, aos 70 anos, falecido), de melanoma (tia paterna, aos 75 anos, falecida e tio materno, aos 80 anos, falecido) e de câncer de esôfago (dois tios avós paternos, falecidos).

À verificação dos sinais vitais apresentou: frequência respiratória (FR), 18 movimentos respiratórios por minuto (mrm); frequência cardíaca (FC), 60 batimentos por minuto (bpm); pressão arterial sistólica (PAS), 125 milímetros de mercúrio (mmHg); pressão arterial diastólica (PAD), 78 mmHg; temperatura, 36,1°C; saturação de oxigênio, 99%.

À ectoscopia verificou-se estado geral preservado, estado psíquico bem orientado no tempo e no espaço, postura ativa e autônoma, biótipo brevilíneo, fâcies típica, musculatura eutrófica, panículo adiposo pouco aumentado, pele normocorada com temperatura e umidade

preservadas e ausência de lesões, mucosas úmidas e normocoradas, esclera anictérica, edema ausente, extremidades aquecidas e acianóticas, linfonodos não palpáveis, articulações funcionais.

O exame físico da cabeça e pescoço evidenciou face simétrica com mímica preservada, ausência de movimentos involuntários, normocéfala, pupilas isocóricas e foto reagentes, ausência de alterações. O exame do aparelho respiratório detectou tórax eupnéico, sem tiragem ou uso da musculatura acessória, expansividade preservada, som claro e timpânico à percussão, murmúrio vesicular presente bilateral e sem ruídos adventícios. O exame cardiovascular exibiu precórdio normodinâmico, íctus de ventrículo esquerdo invisível, não propulsivo, ausência de sopros ou extrasístoles, bulhas rítmicas, normofonéticas em dois tempos. O abdome era plano, flácido e indolor à palpação, sem lesões de pele, com peristalse normal e presente nos quatro quadrantes, visceromegalias ausentes, massa palpável ausente. O sistema osteoarticular tinha mobilidade ativa e passiva preservadas, sem dor ou crepitação e sem deformidades ou sinais inflamatórios locais. Nos membros, ausência de edema e de sinais de insuficiência venosa ou arterial, os pulsos periféricos eram palpáveis e simétricos. Ao exame neurológico, a paciente encontrava-se lúcida, orientada no tempo e no espaço, a marcha era sem anormalidades, a força muscular preservada e simétrica e os reflexos presentes sem anormalidades, do mesmo modo que o exame dos pares cranianos era normal.

Após exame semiológico completo, foi solicitado exame radiológico (RX) simples de tórax (Anexo A) que demonstrou espessamento difuso do interstício parenquimatoso. Foi solicitada tomografia computadorizada (TC) de tórax (Anexo B), visualizando-se na cortical justa-cisural do segmento anterior do lobo superior do pulmão direito, opacidade nodular, com densidade de partes moles e contornos espiculados, medindo 2,2 x 1,8 cm nos maiores diâmetros axiais, interrogando-se a possibilidade de neoplasia brônquica.

A partir de então, a paciente foi encaminhada à consulta oncológica para avaliação do nódulo em lobo superior direito (LSD) pulmonar.

Exames laboratoriais solicitados pelo oncologista: hemograma, plaquetas, hemoglobina glicada, glicose, ureia, creatinina, transaminases, desidrogenase láctica, bilirrubinas totais e frações, sódio, potássio, magnésio, triglicerídeos, colesterol total e frações, tiroxina livre, hormônio tireoestimulante, vitamina D, CEA, telopeptídeo carboxiterminal do colágeno (CTX plasmático). Os resultados dos exames laboratoriais não apresentaram alterações.

Foi indicada a realização de uma biópsia percutânea dirigida por TC de lesão do LSD, seguida de exame anatomopatológico (AP) (Anexo C), que evidenciou adenocarcinoma de sítio primário incerto. Indicada IMH (Anexo D) para elucidação do sítio primário. Os marcadores teciduais utilizados e a respectiva imunorreação foram os seguintes: Citoqueratina (CK) 7 com positividade intensa e difusa na membrana, CK 20 negativa, Anti-Napsin A (marcador de adenocarcinoma de pulmão) com positividade difusa e granular no citoplasma, *Anti-Thyreóide Transcription Factor* (TTF-1/ marcador de tumor de tireoide e de pulmão) com positividade intensa e difusa nuclear. A IMH evidenciou, portanto, a natureza pulmonar do sítio primário, estabelecendo o diagnóstico de CPNPC, subtipo adenocarcinoma.

Com a finalidade de se estadiar o tumor, foram solicitados alguns exames de imagem com os seguintes resultados: A-Ressonância magnética (RNM) do crânio sem particularidades; B-Cintilografia óssea (CO) com achado de osteodisfunção metabólica no 7º arco costal posterior direito; C-Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) com lesão nodular hipermetabólica no LSD, lesão semi-sólida única sem aumento do metabolismo no lobo superior esquerdo (LSE) do pulmão, lesão óssea sem aumento do metabolismo no 7º arco costal e ausência de linfadenomegalia hipermetabólica.

Com isso, tornou-se necessária a realização de procedimentos cirúrgicos programados (lobectomias direita e esquerda) que foram realizados em São Paulo, no Hospital Sírio Libanês, por opção da paciente.

Deste modo, em outubro de 2013 foi realizada a lobectomia superior direita com AP (Anexo E) e confirmação com exame IMH (Anexo F), utilizando os seguintes marcadores: P63 (negativo), TTF1 (positivo), CK7 (positivo), confirmando o diagnóstico anterior, na biópsia, de adenocarcinoma de pulmão. O laudo AP constatou: adenocarcinoma invasivo, moderadamente diferenciado, medindo 1,5x 1,3 cm (T1a= tumores até 2,0cm/ AJCC, 7ª edição, de 2010), sem infiltração pleural, margens livres, distando 0,6 cm a mais próxima, ausência de disseminação linfática (N0) em 18 linfonodos isolados. Com isso, concluiu-se o seguinte estadiamento patológico: pT1aN0M0/ Estádio IA pelo sistema de estadiamento vigente na época (AJCC, 7ª edição, de 2010).

Foi solicitada genotipagem (Anexo G), realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção qualitativa e identificação de mutações nos éxons 18, 19, 20 e 21 do EGFR, a qual foi positiva no éxon 19. Não foi iniciada TAM por se tratar de CPNPC em estádio inicial (IA).

Seguindo as programações cirúrgicas para o caso, em julho de 2014, realizou lobectomia em LSE, seguida de AP (Anexo H) conclusivo de adenocarcinoma invasivo, bem

diferenciado, medindo 0,9 cm (T1a= menor que 2,0 cm), com áreas multifocais *in situ* medindo 1,5 cm. Pleura e margens livres, ausência de disseminação linfática (N0). Estadiamento patológico pT1aN0M0/ Estádio IA.

Após as duas lobectomias em LSD e LSE, o diagnóstico final do caso foi de adenocarcinoma invasivo, primário de pulmão, bilateral (ambos menores que 2,0 cm, portanto, T1a de acordo com o estadiamento e classificação TNM vigente, 7ª edição, nesse período). Os tumores dos lobos direito e esquerdo foram interpretados como tumores T1a independentes. Após discussão com a paciente e sua família, a equipe de oncologistas de São Paulo/ Hospital Sírio Libanês concluiu o seguinte estadiamento: T1aN0M0, estágio IA. Com isso, optou-se por realizar o tratamento exclusivamente através de cirurgia. A quimioterapia (QT) adjuvante não foi indicada, pelo fato de ser estágio IA e já ter sido operada. A pesquisa de mutação EGFR foi positiva, através de genotipagem, mas, não foi iniciada a TAM devido ao estadiamento inicial/ IA. A detecção de EGFR mutado é importante para escolha da TAM do CPNPC, porém, indicada em tumores avançados/ estágio IV (qualquer T, qualquer N, M1).

A partir de então, foi programado acompanhamento clínico oncológico através de exames laboratoriais (hemograma com plaquetas, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, bilirrubinas totais e frações, creatinina e cálcio sérico) e de imagens (TC de tórax e abdome superior, RNM de crânio, CO e Pet-CT) a cada seis meses, sendo interpretados de forma comparativa.

Não houve evidências de progressão da doença até novembro de 2017, quando a TC de tórax demonstrou derrame pleural e micronódulos pulmonares difusos. Nesse momento, a paciente decidiu retornar para acompanhamento oncológico em Santa Maria e a equipe de São Paulo, prontamente, reencaminhou o caso.

Solicitou-se Pet-CT oncológico (Anexo I), o qual evidenciou múltiplos micronódulos pulmonares de difícil avaliação metabólica, devido a pequenas dimensões, mas, nenhuma outra captação foi identificada. Nesse mesmo período, a detecção do CEA mostrou elevação (16 microgramas/litro, Anexo J). A paciente começou a queixar-se de parestesia em membro superior direito, sem perda da função motora para trabalhos leves ou sedentários.

Em seguida, foi realizada RNM de crânio (Anexo K), que identificou nódulo no parênquima occipital direito, consistente com metástase cerebral. Com isso, houve progressão da doença para estágio IV (T1aN0M1). Então, a paciente foi submetida a radio-cirurgia e, logo após, em fevereiro de 2018, iniciou o uso de TAM (com Erlotinibe). A indicação da TAM baseou-se no perfil genético tumoral EGFR mutado, indicada nesse momento, devido à progressão da doença para estágio IV. A TAM foi realizada em conjunto com uso do

antiangiogênico Bevacizumabe. Uma vez EGFR mutado, não estava indicada pesquisa de outra mutação *drive*, como, por exemplo, de ALK. Em vista à imunoterapia, foi pesquisada a imunoe expressão de PD-L1 (Anexo L), cujo resultado foi ausente (inferior a 1% imunoe expressão não significativa) e, assim, foi contraindicada imunoterapia.

Um mês após o início da TAM, a RNM de crânio (Anexo M) demonstrou diminuição da lesão cerebral (de 1,6x1,3 cm do exame em janeiro de 2018 para 0,6x0,5 cm em fevereiro de 2018) e a TC de tórax (Anexo N) demonstrou diminuição de tamanho dos nódulos pulmonares. Três meses após início da TAM, o Pet-CT (Anexo K) evidenciou diminuição das lesões pulmonares, indicando resposta à associação Erlotinibe e Bevacizumabe.

Até agosto de 2018, os exames do seguimento oncológico demonstraram estabilização da doença e a TAM foi mantida. Porém, em setembro de 2018, o Pet-CT oncológico (Anexo P) identificou aumento de captação em zigomático direito e corpo do osso ilíaco esquerdo, sugerindo processo secundário, ou seja, metástase óssea. Tal achado evidenciou progressão da doença, mesmo em uso de TAM, sugerindo aquisição de mutação de resistência ao EGFR, chamada T790M. A pesquisa positiva para mutação de resistência T790M, realizada através de biópsia líquida (Anexo Q), motivou a substituição do uso de Erlotinibe pelo uso de Osimertinibe, um TKi do EGFR de terceira geração.

Em setembro de 2018, a RNM de crânio (Anexo R) demonstrou, através de análise comparativa ao estudo progresso de maio de 2018, ausência de alterações significativas.

Em dezembro de 2018, novo Pet-CT oncológico (Anexo S) demonstrou aumento significativo da lesão óssea metastática. Nesse período, a paciente começou a apresentar dor na região do ilíaco esquerdo e foi encaminhada para radioterapia (RT) antiálgica em Porto Alegre. Em janeiro de 2019, durante o acompanhamento radioterápico, foi a óbito devido a um episódio de tromboembolismo pulmonar (TEP) com consequente insuficiência respiratória.

### 3 DISCUSSÃO COM REVISÃO DE LITERATURA

O caso apresentado diz respeito a uma paciente do sexo feminino, com adenocarcinoma de pulmão situado em lobo superior do pulmão (direito e esquerdo), não fumante, com história familiar próxima de câncer de pulmão. Em concordância com a literatura revisada, o adenocarcinoma de pulmão é mais frequente em mulheres, não fumantes, em regiões mais periféricas do parênquima pulmonar e a história familiar é importante como fator predisponente (INSTITUTO ONCOGUIA, 2019; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Em coincidência com os dados encontrados na literatura revisada, a tosse, motivo da consulta inicial, de acordo com o Inca (BRASIL, 2018), pode ser o sintoma precoce sugestivo do câncer de pulmão. Também há similaridade em relação aos exames preconizados para investigação inicial e os efetuados nesse caso, pois foram solicitados RX de tórax, complementado por tomografia computadorizada (BRASIL, 2018).

Nesse caso, foram programados dois procedimentos cirúrgicos (lobectomia superior direita e esquerda). A paciente foi à lobectomia superior direita, apesar de também apresentar nódulo em pulmão esquerdo (sem aumento da captação em Pet-CT). A revisão de literatura nos demonstrou que pequenos nódulos pulmonares, além do tumor primário, podem ser encontrados em 10-20% dos pacientes potencialmente operáveis e, portanto, a cirurgia nunca deve ser contraindicada em pacientes com um segundo nódulo pulmonar, sem que seja realizado AP (KEOGAN et al. 1993; KUNITOH et al., 1992; MOC, 2019).

Neste caso, os dois focos bilaterais de adenocarcinoma de pulmão (LSD e LSE), interpretados como tumores independentes, foram estadiados como IA (pT1aN0M0), pelo sistema de estadiamento vigente na época (7ª edição do sistema TNM de estadiamento/ 2010). Atualmente, usa-se a edição atualizada (8ª edição/ publicada em 2017, aplicada em 2018), no qual esses tumores seriam estadiados como IA2 (pT1bN0M0). De qualquer forma, o estágio I do câncer de pulmão, determinaria, segundo o Manual de Oncologia Clínica (MOC, 2019), um tratamento exclusivamente cirúrgico, conforme o que foi recomendado e realizado no caso apresentado.

A paciente foi acompanhada clinicamente, desde agosto de 2013 até novembro de 2017, portanto por quatro anos, sem progressão da doença diagnosticada no estadiamento IA. A progressão para estadiamento IV somente ocorreu quatro anos após o diagnóstico inicial e tratamento exclusivamente cirúrgico. O acompanhamento clínico oncológico nesse período foi realizado com exames bioquímicos e de imagem, entre eles: TC de tórax, TC abdominal, RNM de crânio, CO e também, em alguns momentos, com Pet-CT de seis em seis meses,

avaliados de forma comparativa. Dados da revisão de literatura, demonstram que o seguimento oncológico dos pacientes totalmente operados, em estadio inicial (IA), é controverso, pois os estudos não demonstraram diferença significativa no seguimento clínico realizado entre as opções de avaliação clínica, seguida de RX de tórax, de seis em seis meses nos primeiros dois anos e da avaliação com os mesmos exames e mesma frequência, acrescidos de TC de tórax e TC abdominal (MOC, 2019).

Além disso, pacientes em estadio IA, podem não demandar avaliação com RNM de crânio, pois a possibilidade de metástase cerebral nesses pacientes é baixa, em torno de 8% em adenocarcinoma e 2% nos tumores escamosos (BALEKIAN; FISHER; GOULD, 2016; MOC, 2019). Além disso, o uso do Pet-CT no seguimento de pacientes em estadio IA também é controverso, pois a prevalência de metástase relacionada à esse estadio, é muito baixa (4%), mas pode ocorrer (KOZOWER, 2008; MOC, 2019).

A partir do diagnóstico clínico e AP, atualmente há necessidade de caracterização genética e molecular, devido às novas abordagens terapêuticas oncológicas para o tratamento do CPNPC, que envolvem a TAM e a IMT.

As diretrizes atuais recomendam que se inclua a genotipagem do EGFR no algoritmo de diagnóstico para CPNPC, especialmente quando o subtipo histológico for adenocarcinoma, pois, segundo vários autores, é o único fator preditivo de resposta ao uso dos TKis (MOC, 2019; TEIXEIRA, 2015; TRAVIS et al., 2011).

Para Langer (2013) as mutações ativadoras do EGFR correspondem a 23% das alterações genéticas que fazem parte do processo de carcinogênese do CPNPC, muito especialmente em adenocarcinoma, relacionando esses tumores à perda do controle da proliferação celular, ao aumento da invasão e da angiogênese tumoral e então pior prognóstico, apesar de alvos de TAM.

No caso relatado, a decisão de se começar a pesquisa molecular pela detecção de EGFR, deu-se em virtude de que dados da literatura atual (MOK et al., 2009; TEIXEIRA, 2015), revelaram que a mutação EGFR em CPNPC do subtipo adenocarcinoma ocorre em maior frequência e, por isso, há maior chance de positivar anteriormente às outras mutações, como ALK.

Segundo Dogan et al. (2012), Kimura et al., (2006), Lopes, Vattinmo e Castro Júnior. (2015), Pao e Landanyi (2007), as mutações chamadas de *drivers*, encontradas em EGFR, ALK, KRAS, HER2, dirigem o comportamento clínico e terapêutico, pois são alvos de terapias específicas em desenvolvimento ou já em uso clínico, mas, que têm uma característica muito interessante de serem mutuamente excludentes. Por isso, pode-se

interromper a pesquisa genética, assim que uma delas positivou, exatamente como aconteceu no manejo oncológico do caso apresentado, onde se preferiu iniciar a pesquisa molecular pela detecção da mutação EGFR, exatamente pelos motivos justificados com base na literatura revisada.

No relato de caso apresentado, a alteração genética do gene EGFR identificada foi a deleção do éxon 19, em conformidade com o que se verificou de forma mais frequente também em outras populações de estudo (INOUE et al., 2016; MELO et al, 2015; TAKADA et al., 2018).

De acordo com Rittmeyer et al. (2017), o tratamento do CPNPC metastático foi transformado pelo desenvolvimento de TKis para tumores EGFR mutados. Segundo Kimura et al. (2006), Pao e Ladanyi (2007) o uso dos TKis do EGFR, em CPNPC que são EGFR mutados, é recomendado no tratamento de pacientes com doença avançada, especialmente metastática cerebral, pois penetram na barreira hematoencefálica e, em alguns casos, especialmente quando os focos são pequenos, possibilita retardar a radioterapia ou cirurgia devido à boa resposta e à tolerabilidade.

No caso relatado, envolvendo um CPNPC, EGFR mutado, a partir do momento em que a doença progrediu para estadió IV (metástase cerebral), o tratamento se deu com uso de TAM (erlotinibe), combinado com antiangiogênico (bevacizumabe). De acordo com a literatura estudada, segundo o que consta no Manual de Oncologia Clínica (MOC, 2019) que expõem vários estudos à respeito, a combinação de um TKi do EGFR (erlotinibe) com um antiangiogênico (bevacizumabe) é altamente recomendada para o tratamento dos CPNPC avançados, EGFR mutados, uma vez que o tratamento combinado demonstrou superioridade em relação à sobrevida livre de doença, quando comparado a monoterapia.

Outra abordagem interessante é comparação entre o papel da TAM e da quimioterapia, como forma de tratamento para pacientes com CPNPC avançados, EGFR mutados. O estudo IPASS (MOK et al., 2019) avaliou o papel da TAM em comparação com a quimioterapia para pacientes com CPNPC avançado, EGFR mutado. A sobrevida livre de progressão da doença foi estatisticamente superior no grupo que recebeu TAM (Gefitinibe) em comparação ao grupo que recebeu quimioterapia (Carboplatina/Pacclitaxel), demonstrando que pacientes EGFR mutados devem receber TAM com TKis do EGFR, devido ao efeito do inibidor de tirosina quinase nos portadores de mutação EGFR.

No caso apresentado, foi utilizada TAM após (e não antes) da radio-cirurgia, provavelmente, em virtude do tamanho da lesão. Inicialmente, a TAM teve boa resposta com diminuição da lesão cerebral, estabilização seguida de diminuição dos nódulos pulmonares.



Porém, ao desenvolver resistência ao uso de TKis do EGRF, por mutação EGFR- T790m, apesar da substituição do Erlotinibe por Osimertinibe, de acordo com algoritmos de tratamento (BUZAID; MALUF, 2014; MOC, 2019), mesmo assim, desenvolveu metástase óssea e progressão da doença.

Em conformidade com o caso relatado, o tratamento de primeira linha do adenocarcinoma de pulmão metastático, EGFR mutado é com TKis, como o Gefitinibe, o Erlotinibe e o Afatinibe e a adição de um antiangiogênico, altamente recomendada, em virtude dos estudos demonstrarem aumento a sobrevida livre de progressão, conforme já mencionado (YAMAMOTO et al., 2018). Na época de ocorrência do caso apresentado, o Osimertinibe ainda não havia sido aprovado para uso em primeira linha. O estudo FLAURA (SORIA et al., 2018), demonstrou a superioridade do Osimertinibe em relação aos outros TKis e serviu de esteio para a sua aprovação em primeira linha, antes utilizado em casos de mutação de resistência ao EGFR T790, mas não em primeira linha (BRASIL, 2018; MAEMONDO, 2016; MOC, 2019; ROSSEL et al., 2012).

Confrontando esses achados com a literatura revisada, Cortot e Janne (2014) relataram que a maior parte dos CPNPC que são EGFR mutados e que receberam terapia com TKis do EGRF, em algum momento, desenvolveram mutação de resistência. Isso constata que a detecção da mutação EGFR determina terapia alvo, porém, com efeito, relativamente, curto devido a aquisição de resistência medicamentosa conferida devido a obtenção de uma mutação por expansão clonal, em 50-60% dos casos do tipo T790M (BRASIL, 2018).

Yu et al. (2013) evidenciaram que a mutação de resistência denominada EGFR-T790M ocorre em 51-68% dos casos tratados com TKis do EGFR, muito embora outras alterações genéticas também possam estar envolvidas, como: amplificação do HER2 e ou do MET, mutação BRAF, perda do gene F1 por mutação inativadora e mutação Pik3CA.

Segundo Lopes et al. (2015) tanto a TAM (que age através do uso de TKis, interferindo nas vias sinalizadoras dos sinais mitogênicos) quanto a IMT (que reativa o sistema imune citotóxico bloqueado por ação de PD-L1 hiperexpresso pelas células malignas) são abordagens disponíveis atualmente para o bom manejo dos pacientes oncológicos com CPNPC.

Vários estudos clínicos, entre esses os de Garon et al. (2015) e de Reck et al. (2016), correlacionaram o aumento da expressão de PD-L1 em células de CPCNP e o aumento da eficácia de anti-PD-L1. No caso relatado, como não havia expressão significativa de PD-L1 (inferior a 1%), foi contraindicada a imunoterapia.

O estudo Keynote-024 (RECK et al., 2016) serviu de base para a indicação de IMT, em regime de monoterapia, em primeira linha com uso de Pembrolizumabe, especificamente, na vigência de imunoeexpressão de PD-L1 igual ou superior a 50% nas células tumorais do CPNPC avançado, independente do subtipo não escamoso (adenocarcinoma) ou escamoso.

Conclui-se que o determina a IMT em regime de monoterapia é a intensidade de expressão de PD-L1. No caso apresentado a expressão de PD-L1 foi inferior a 1% e não existe previsão de uso de IMT com Pembrolizumabe para esse tipo de expressão de PD-L1. Admite-se excepcionalmente o uso do Pembrolizumabe no regime de monoterapia, em CPNPC avançado e com expressão de PD-L1 abaixo de 50%, desde que a expressão de PD-L1 situe-se entre 1-49%, e que tenham alguma contraindicação para utilização de quimioterapia.

Existem novos trabalhos que estão sendo conduzidos nessa área e que certamente mudarão, mais uma vez, o panorama que envolve o tratamento do câncer de pulmão, incluindo TAM e a IMT.

## 4 CONCLUSÃO

Relatou-se um caso de CPNPC, subtipo adenocarcinoma, que permitiu estudar, refletir, revisar e discutir, através de literatura atual, as principais questões que envolvem o diagnóstico, o estadiamento, o tratamento e o acompanhamento do seguimento oncológico. Enfatizando-se a melhor escolha terapêutica antineoplásica moderna, a qual é totalmente dependente do estadiamento e, também, das características genéticas e moleculares que o tumor apresenta, e, através disso, definindo a indicação de TAM e ou IMT.

Dentre as principais abordagens aprendidas com o relato desse caso, reconhece-se que o câncer de pulmão é uma neoplasia que precisa ser amplamente combatida, através de uma terapia eficaz, uma vez que é a principal causa de morte no mundo. Devido a sua alta incidência e mortalidade, ainda é um verdadeiro desafio para a medicina, especialmente para a oncologia. Apesar do desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento antineoplásico envolvendo o uso da TAM e da IMT, há necessidade incessante de novos estudos nessa área para que o panorama mundial da morbiletalidade, relacionado ao câncer de pulmão possa ser revertido. Todos os avanços na área da pato-onco-genética foram muito importantes e significativos para proporcionar melhor qualidade de vida e sobrevida livre de doença para alguns subtipos do câncer de pulmão.

Os novos tratamentos oncológicos basearam-se nas alterações genéticas e moleculares encontradas nos subtipos histopatológicos e moleculares do câncer de pulmão, diferenciando os CPNPC, especialmente os adenocarcinomas, quando EGFR mutados, como alvos de TAM, e na vigência da hiperexpressão de PD-L1, para a IMT.

Contudo, concluiu-se que as novas abordagens antineoplásicas modernas para o câncer de pulmão não são recomendáveis para exatamente todos os tipos de câncer de pulmão. Além disso, a resposta à terapia também pode ser limitada por curtos períodos, especialmente quando ocorre expansão clonal e aquisição de resistência, muitas vezes, com progressão da doença, apesar da substituição medicamentosa.

Portanto, urgem novos achados estratégicos para englobar o tratamento de todos os subtipos de câncer de pulmão, melhor manejar casos resistentes e, assim, contribuir efetivamente para o controle da mortalidade por câncer de pulmão, que ainda hoje ocupa posição de destaque no cenário mundial.

A conclusão deste trabalho foi extremamente valorosa, tanto na aquisição de conhecimentos na área que representa, como no processo de propagação desse conhecimento adquirido, em ambiente acadêmico. Permitiu cumprir com os objetivos inicialmente propostos

de relatar, de estudar e de revisar um caso clínico-oncológico de CPNPC, subtipo adenocarcinoma e, assim, difundir o conhecimento adquirido em relação à apresentação clínico-patológica, ao diagnóstico, ao estadiamento, à biologia tumoral, ao acompanhamento e à conduta, bem como às particularidades que envolvem os avanços na TAM e na IMT para este tipo de câncer.

## 5 REFERÊNCIAS

- BALDOTTO, C.; MASSON, P.; ZUKIN, M.; ARAUJO, L.H. Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). **Pulmão**, RJ, v. 25, n. 2, p. 23-28, 2016.
- BALEKIAN, A.A.; FISHER, J.M.; GOULD, M.K. Brain Imaging for Staging of Patients With Clinical Stage IA Non-small Cell Lung Cancer in the National Lung Screening Trial. **Chest**, v.149, p.943, 2016. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)00007-0/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)00007-0/abstract). Acesso em 10 ago. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Câncer de pulmão**. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>. Acesso em 03 abr. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Condutas do INCA/MS - Guidelines**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_48/v04/pdf/condutas.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_48/v04/pdf/condutas.pdf). Acesso em 03 abr. 2019.
- BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L.A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 Countries. **Ca Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BUZAID, A.C.; MALUF, F.C. **Manual de Oncologia Clínica - MOC: Tumores sólidos**. 12. ed. São Paulo: Dendrix, 2014.
- CORTOT, A.B.; JANNE, P.A. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. **Eur Respi Rev**. 23, p.356-66, 2014.
- DOGAN, S.; SHEN, R.; ANG, D.C.; JOHNSON, M.L.; D'ANGELO, S.P.; PAIK, P.K.; BRZOSTOWSKI, E.B.; RIELY, G.J.; KRIS, M.G.; ZAKOWSKI, M.F.; LADANYI, M. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. **Clin Cancer Res**, v. 18, n. 22, p. 6169-77, 2012.
- FELIN, I.P.D.; FELIN, C.R. **Patologia geral em mapas conceituais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- FERREIRA, C.G.; ROCHA, J.C.C. **Oncologia molecular**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- GARON, E.B.; RIZVI, N.A.; HUI, R.; LEIGHL, N.; BALMANOUKIAN, A.S.; EDER, J.P. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med**, v.372, n.21, p.2018-28, 2015.
- GOLDMAN, L.; SCHAFER, A.L. **Goldman's Cecil Medicina**. 25. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- INOUE, A.; YOSHIDA, K.; MORITA, S.; IMAMURA, F.; SETO, T.; OKAMOTO, I. et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. **Jpn J Clin Oncol**, v.46, n.5, p.462-7, 2016.

INSTITUTO ONCOGUIA. Tipos de câncer de pulmão de não pequenas células. 2019. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-cancer-de-pulmao-de-nao-pequenas-celulas/1577/196/>. Acesso em 18 jun. 2019.

KEOGAN, M.T.; TUNG, K.T.; KAPLAN, D.K.; GOLDSTRAW, P.J.; HANSELL, D.M. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. **Clin Radiol**, v.48, n.2, p.94-6, 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004903>. Acesso em 10 ago. 2019.

KIMURA, H.; KASAHARA, K.; KAWAISHI, M.; KUNITOH, H.; TAMURA, T.; HOLLOWAY, B. et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. **Clin Cancer Res**, v.12, n.13, p.3915-21, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2324>. Acesso em 28 maio 2019.

KOZOWER, B.D.; MEYERS, B.F.; REED, C.E.; JONES, D.R.; DECKER, P.A.; PUTNAM, J.B. Does Positron Emission Tomography Prevent Nontherapeutic Pulmonary Resections for Clinical Stage IA Lung Cancer? **Ann Thorac Surg**, 85, p.1166-70, 2008. Disponível em: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(08\)00053-2/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(08)00053-2/pdf). Acesso em 10 ago. 2019.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

KUNITOH, H.; EGUCHI, K.; YAMADA, K.; TSUCHIYA, R.; KANEKO, M.; MORIYAMA, N. et al. Intrapulmonary Sublesions Detected before Surgery in Patients with Lung Cancer. **Cancer**, v.70, n.7, p. 1876-79, 1992. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142\(2819921001%2970%3A7%3C1876%3A%3AAID-CNCR2820700712%3E3.0.CO%3B2-Q](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142(2819921001%2970%3A7%3C1876%3A%3AAID-CNCR2820700712%3E3.0.CO%3B2-Q). Acesso em 10 ago. 2019.

LANGER, C.J. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer. is afatinib better or simply newer? **J Clin Oncol**, v.27, p.3303-6, 2013.

LOPES, G.L.; VATTINMO, E.F.Q.; CASTRO JÚNIOR, G.B. Identificação de mutações ativadoras no gene EGFR: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas. **J Bras Pneumol**, v. 4, n. 4, 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132015000400365&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132015000400365&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em 29 maio 2019.

MAEMONDO, M. Tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in NSCLC. **The Lancet Oncology**, v. 17, p. 541-543, 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30055-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30055-9/fulltext). Acesso em 20 maio 2019.

MELO, A.C. de; KAREN DE SÁ, V.; STERNBERG, C.; OLIVIERI, E.R.; WERNECK da CUNHA, I.; FABRO, A.T. et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. **Oncology**, v.89, n.3, p.175-86, 2015.

MOC. **Manual de oncologia clínica.** Tumores sólidos 2019. Câncer não pequenas células de pulmão. Disponível em: <https://mocbrasil.com/blog/noticias/moc-tumores-solidos-2019-atualizacoes-em-cancer-de-pulmao>. Acesso em 04 abr. 2019.

MOK, T.S.; WU, Y.L.; THONGPRASERT, S.; YANG, C.H.; CHU, D.T.; SAIJO, N. et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. **N Engl J Med**, v.361, p. 947-57. 2009.

MONTELLA, T.; CARVALHO, B.; JACOB, R.; FERREIRA, C.G. **Câncer de pulmão.** Células não-pequenas: doença metastática. Grupo Neotórax. Oncologia D’Or. 2018. Disponível em: [https://www.sboc.org.br/images/Pulmao\\_ao\\_pequenas\\_celulas\\_meta.pdf](https://www.sboc.org.br/images/Pulmao_ao_pequenas_celulas_meta.pdf). Acesso em 25 jun. 2019.

PACHECO, F.A.; PASCHOAL, M.E.M.; CARVALHO, M.G.C. **Marcadores tumorais no câncer de pulmão:** um caminho para a terapia biológica. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n3/a06v28n3.pdf> Acesso em: 20 maio 2019.

PAO, W.; LADANYI, M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Testing in Lung Cancer: Searching for the Ideal Method. **Clin Cancer Res**, v.13, 2007. Disponível em: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/17/4954>. Acesso em 25 maio 2019.

RECK, M.; RODRÍGUEZ-ABREU, D.; ROBINSON, A.G.; HUI, R.; CSOSZI, T.; FÜLÖP, A. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med**, v.375, n.19, p.1823-33, 2016.

RITTMAYER, A.; BARLESI, F.; WATERKAMP, D.; PARK, K.; CIARDIELLO, F.; VON PAWEL, J. et al.. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v.389, n.10066, p.255-265, 2017.

ROSELL, R.; CARCERENY, E.; GERVAIS, R.; VERGNENEGRE, A.; MASSUTI, B.; FELIP, E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol**, v.13, n.3, p. 239-46, 2012.

SORIA, J.C.; OHE, Y.; VANSTEENKISTE, J.; REUNGWETWATTANA, T.; CHEWASKULYONG, B.; LEE, K.H. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Eng J Med**, v.378, p. 113-25, 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713137>. Acesso em 10 ago. 2019.

TAKADA, K., TOYOKAWA, G., TAGAWA, T., KOHASHI, K., SHIMOKAWA, M., AKAMINE, T., et al. PD-L1 expression according to the EGFR status in primary lung adenocarcinoma. **Lung Cancer**, v.116, p.1-6, 2018.

TEIXEIRA, G.H.V.C. AstraZeneca. CPNPC avançado com EGFRm. Nossa compreensão sobre os tumores está evoluindo, bem como as pesquisas a seu respeito. 2015. Disponível em: <http://www.programaid.com.br/EGFREvolution/index.html>. Acesso em 28 maio 2019.

TRAVIS, W.D.; BRAMBILLA, E.; NOGUCH, M.; NICHOLSON, A.G.; GEISINGER, K.R.; YATABE, Y. et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification

of lung adenocarcinoma. **J Thorac Oncol**, v.6, n.2, p.244-85, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>. Acesso em 14 jun. 2019.


YAMAMOTO, N.; SETO, T.; NISHIO, M.; GOTO, K.; OKAMOTO, I.; YAMANAKA, T. et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation–positive non-squamous non–small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567. **J Clin Oncol**, v.36, abstr 9007, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004903>. Acesso em 10 ago. 2019.

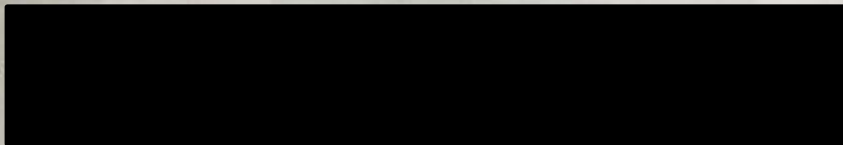
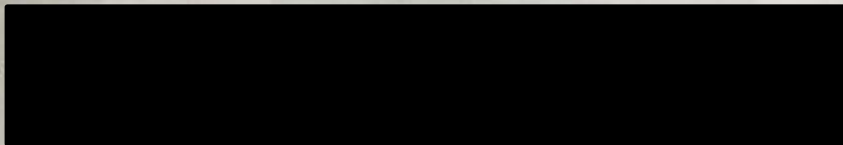
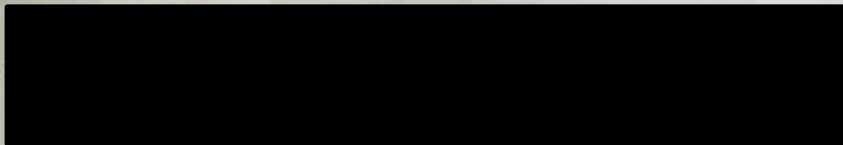
YU, H.A.; ARCILA, M.E.; REKHTMAN, N.; SIMA, C.S.; ZAKOWSKI, M.F.; PAO, W. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. **Clin Cancer Res**, v.19, n.8, p.2240-7, 2013.



**ANEXO A**  
RX simples de tórax.

**A-1: LAUDO**

  
instituto de radiologia  
SÃO LUCAS

Paciente   
Médico   
Data 

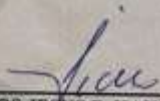
**RX DE SEIOS DA FACE**

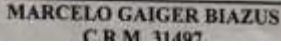
Não se observam alterações nos seios paranasais.  
Não há evidência de lesão óssea.


**RX DE TORAX**

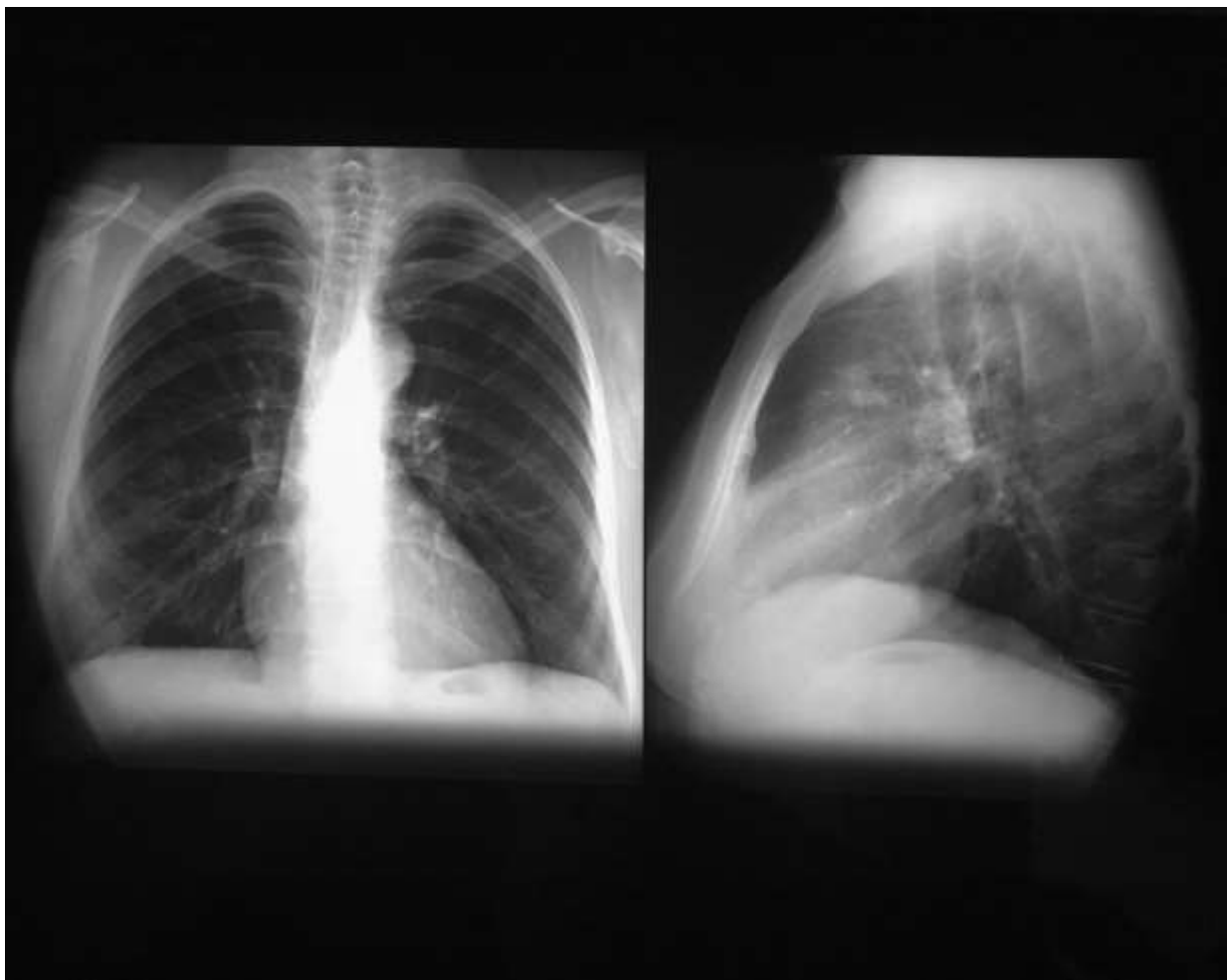
Coração, vasos da base e circulação pulmonar sem evidência de alterações.  
Espessamento difuso do interstício parenquimatoso pulmonar, bilateralmente.

CJH/mp

  
CARLOS JESUS P. HAYGERT  
C.R.M. 24558

  
MARCELO GAIGER BIAZUS  
C.R.M. 31497

  
CARLOS ALBERTO F. BIAZUS  
C.R.M. 31497

**A-2: IMAGEM 1**

**A-3: IMAGEM 2**

**A-4: IMAGEM 3**

## ANEXO B

TC de Tórax: identificação inicial do nódulo pulmonar que levou à avaliação oncológica.

## B-1: LAUDO

**DIX**  
Diagnóstico por Imagem  
HOSPITAL DE CARDIÃO

1

Nome: [REDACTED]  
Idade: [REDACTED]  
Convênio: [REDACTED]  
Médico: [REDACTED]

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX**

Foram realizados cortes tomográficos do tórax, em aparelho multislice, durante a injeção de contraste endovenoso, conforme radiografia demarcada. Após realizaram-se reconstruções de alta resolução e multiplanares das imagens.

Na cortical justa-cisural do segmento anterior do lobo superior do pulmão direito identifica-se opacidade nodular com densidade de partes moles e de contornos espiculados medindo 2,2 x 1,8 cm nos maiores diâmetros axiais (neoplasia brônquica?).

Na medular do lobo superior do pulmão esquerdo e no segmento superior do lobo inferior deste pulmão observam-se restritas áreas em vidro fosco (inespecíficas).

Ausência de derrame pleural.

Traquéia e brônquios pré-segmentares sem estenose.

Não há linfonodomegalia nos hilos pulmonares ou no mediastino.

Coração e vasos da base de configuração usual.

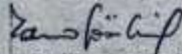
Osteofitose em corpos vertebrais dorsais nos quais se identificam áreas de esclerose óssea sugestivas de enostose.

No arco posterior da sétima costela direita observa-se área de osteólise permeativa e com mínimo efeito insulfante (lesão secundável?).

Hipodensidades com realce periférico pelo contraste situadas no parênquima hepático compatíveis com angiomas hepáticos descritos em exame prévio.


Não se visualiza lesão expansiva em glândulas adrenais.


O presente exame consta de 04 filmes.

  
PEDRO AUGUSTO MANICA GOSSLING  
CRM 27318

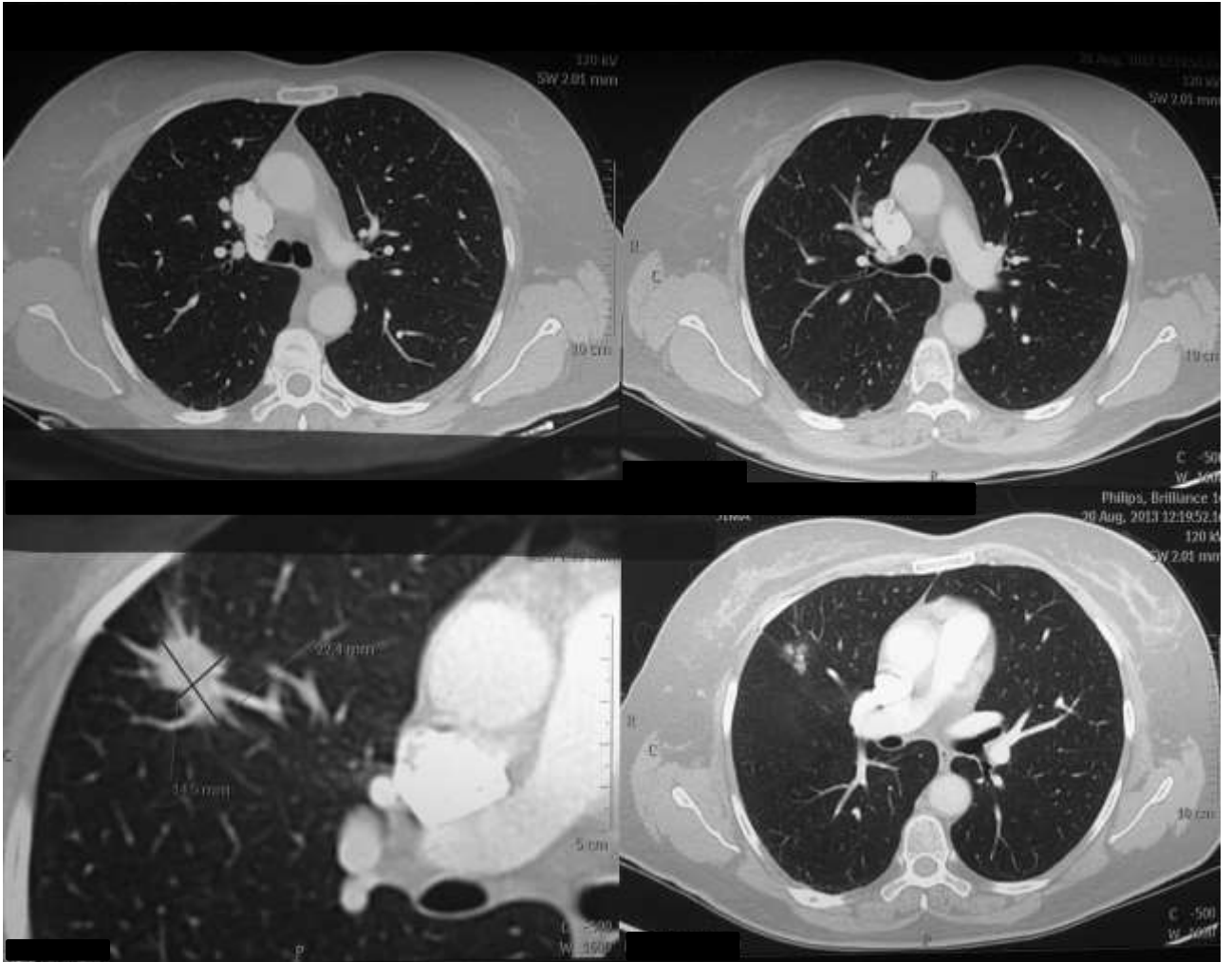
SONA FERREIRA

DIX Diagnóstico da Mulher - Valorizando a imagem feminina

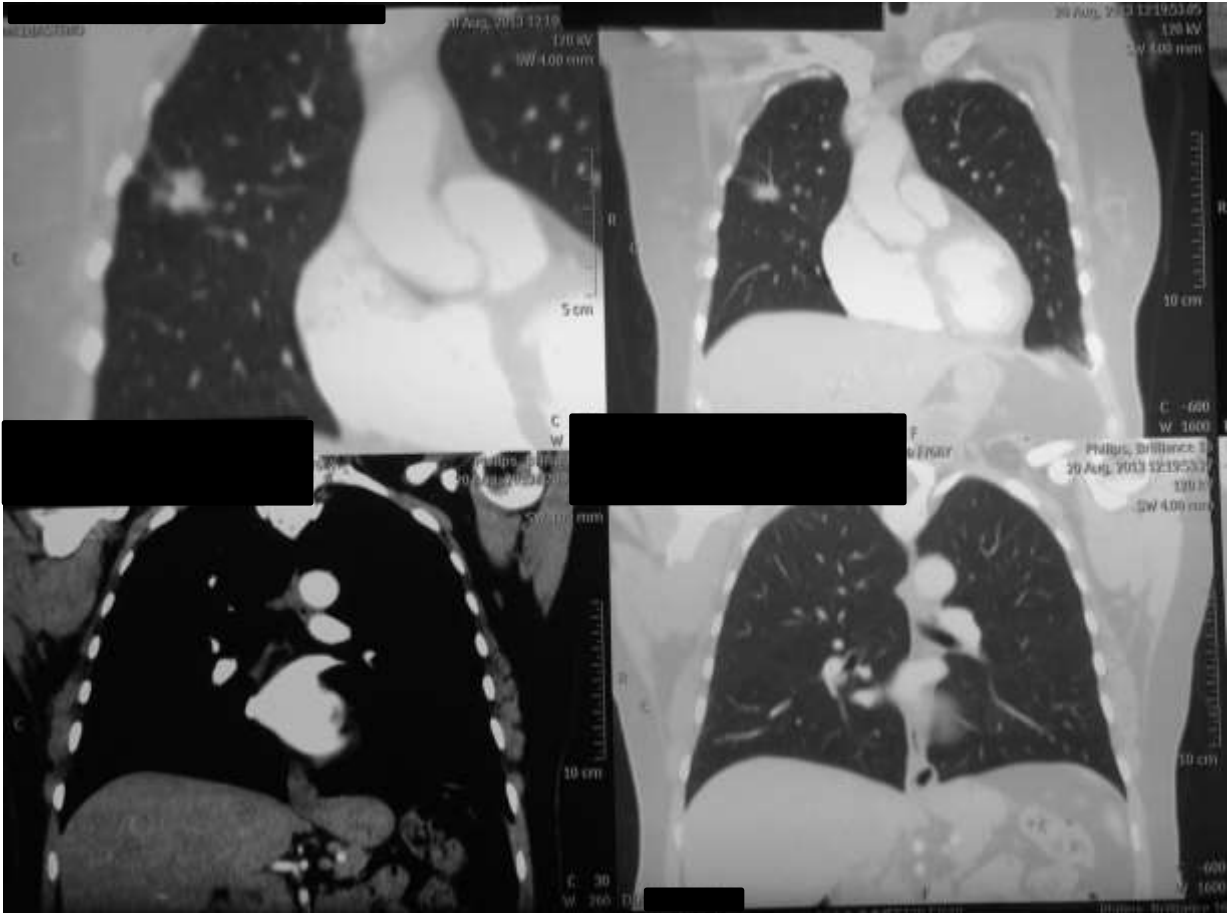
  
Diagnóstico  
por Imagem



**B-2: IMAGEM 1**



B-3: IMAGEM 2



## ANEXO C

Exame AP da Biópsia percutânea de nódulo em pulmão superior direito

Data 04/02/18 16:35:25

**LABORATÓRIOS REUNIDOS**  
CREMERS 2051

**SETOR DE PATOLOGIA CIRÚRGICA** Nº Exame: 1 186548-13

[REDACTED]

**História Clínica:**  
Core de nódulo em lobo superior do pulmão direito.  
DC: neoplasia bronquial.

**Diagnóstico:**

Pulmão, produto de biópsia percutânea.

- **AMOSTRA INFILTRADA POR ADENOCARCINOMA.**
  - O EXAME HISTOLÓGICO CONVENCIONAL NÃO PERMITE A DISTINÇÃO ENTRE AS LESÕES PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS.
  - O MÉDICO ASSISTENTE DEVE CORRELACIONAR OS ACHADOS HISTOLÓGICOS COM A EXPECTATIVA DIAGNÓSTICA, OS ACHADOS CLÍNICOS E DE IMAGEM.

**Macroscopia:**  
Em formol, em frasco identificado com o nome Beatriz Terezinha Dalla Porta Garcia, dois fragmentos filiformes de tecido pardo-claro, de consistência macia o maior medindo 1,0 cm de comprimento.

MTI/1B(2F)MP

Página 1 of 1

Este laudo é o resultado da correlação das informações clínicas recebidas pelo patologista com os aspectos morfológicos presentes na amostra. Sem essa correlação ou com o aporte de informações novas, o diagnóstico pode sofrer alterações. Se houver discrepância entre o diagnóstico histopatológico e outros elementos da investigação clínica o médico assistente deve discutir o caso com o patologista e solicitar revisão, antes de definir a conduta terapêutica. É responsabilidade do médico assistente, baseado na sua experiência e no seu conhecimento do paciente, determinar o melhor tratamento.

Dr. Carlos Renato Melo  
CREMERS 7029

*[Assinatura]*

Dra. Ivanir S. Melo  
CREMERS 6947  
Resp. Técnico

Dra. Marta P. da Rocha  
CREMERS 22094

Rua Pinheiro Machado, 2350 - sala 401 - CEP 97.050-600 - Santa Maria - RS  
Fone/Fax: (55) 3221-9704

E-mail: ouvidoriareunidos@terra.com.br



## ANEXO D

Exame IMH da biópsia percutânea de nódulo em pulmão superior direito

Nº Exame 3 14245-13

**LABORATÓRIOS REUNIDOS**  
CREMERS 2051

**SETOR DE IMUNO-HISTOQUIMICA**

data: 24/08/2013  
idade: 66

Patronagem:  
DRA. CARLA RENATO MELO, CREMERS 7029  
DRA. IVANIR S. MELO, CREMERS 6947  
DRA. MARTA PERES DA ROCHA, CREMERS 22094  
DRA. MELISSA PALOTER DAUBERMANN, CREMERS 25375  
DRA. ALESSANDRA BASTIANELLO, CREMERS 27843

**Número Original:** LR-186548-13

**História Clínica:**  
Lesão pulmonar com características histológicas de adenocarcinoma.

**Diagnóstico:**

Pulmão, amostra referida como - bloco de inclusão em parafina.



**• ACHADOS IMUNO-HISTOQUÍMICOS CONSISTENTES COM ADENOCARCINOMA PRIMÁRIO.**  
 CORRELACIONAR OS ACHADOS DE IMUNO-HISTOQUÍMICA COM A EXPECTATIVA DIAGNÓSTICA, COM A HISTÓRIA CLÍNICA E COM OS ACHADOS DE IMAGEM.

**Técnica:**  
Seções histológicas a partir do bloco de parafina foram submetidas à recuperação antigênica em panela de pressão [a menos que especificamente citado, desparafinização e recuperação com Trilogy™ Cell Recovery, de acordo com o protocolo do fabricante]. O anticorpo é localizado por meio do polímero *Mi-DAB™ Cell Recovery*.

**Marcadores:**

- CITOQUERATINA 7 (clone OV-TL 12/30, 1:1500): POSITIVIDADE INTENSA E DIFUSA DE MEMBRANA.
- CITOQUERATINA 20 (clone K2 20...8, 1:150): NEGATIVA.
- ANTI-NAPSIN A [marcador de adenocarcinomas do pulmão] (clone TNU-A103, 1:400, Biocare): POSITIVIDADE CITOPLASMÁTICA GRANULAR E DIFUSA.
- ANTI-THYROID TRANSCRIPTION FACTOR, TTF-1 (clone SPT24, 1:400, Novocastra) [marcador de tumores da tireóide e do pulmão]: POSITIVIDADE NUCLEAR INTENSA E DIFUSA.

Quando a imunoreatividade é fraca a coloração marrom da reação positiva pode não ser percebida nas imagens impressas.

NAPSIN-A+ CITOP TTF-1+ NUCLEAR

**Comentários:**

[Ye, J et al. Combination of napsin A and TTF-1 immunohistochemistry helps in differentiating primary lung adenocarcinoma from metastatic carcinoma in the lung. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011 Jun;19\(4\):313-7.](#)

Differentiation of primary from metastatic adenocarcinoma in the lung can be challenging, and it demands sensitive and specific biomarkers, especially when the tissue for diagnosis is limited. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) has been considered a reliable marker for adenocarcinoma of lung origin. However, several recent studies have shown that TTF-1 immunostaining is also positive in adenocarcinomas arising in different organs including colon, endometrium, endocervix, and ovary. In addition, approximately 20% of lung primary adenocarcinomas are negative for TTF-1 immunostaining, and napsin A immunostaining has slightly higher sensitivity in detecting lung primary adenocarcinoma. We performed TTF-1 and napsin A immunostaining on 120 cases of primary lung adenocarcinomas and 37 cases of metastatic carcinomas in the lung. The results showed that 95 (79.2%) of 120 lung primary adenocarcinomas showed napsin A+/TTF-1+ double-positive immunostaining pattern. TTF-1-/napsin A+, TTF-1+/napsin A-, and TTF-1-/napsin A- were seen in 8.3%, 3.3%, and 9.2% lung primary adenocarcinomas, respectively. Eight (21.6%) of the 37 metastatic carcinomas were positive for TTF-1 and they include clear-cell renal cell carcinomas completely negative for napsin A although napsin A was detected in 12 (60.0%) of 15 primary papillary

Este laudo é o resultado da correlação das informações clínicas recebidas pelo patologista com os aspectos morfológicos presentes na amostra. A correlação ou com o aporte de informações novas, o diagnóstico pode sofrer alterações. Se houver discrepância entre o diagnóstico histopatológico e outros elementos da investigação clínica o médico assistente deve discutir o caso com o patologista e solicitar revisão, antes de definir a conduta terapêutica. É responsabilidade do médico assistente, baseado na sua experiência e no seu conhecimento do paciente, determinar o melhor tratamento.

**Dr. Carlos Renato Melo** CREMERS 7029  
**Dr. Ivansir S. Melo** CREMERS 6947  
Resp. Técnica

**Dr. Marta P. da Rocha** CREMERS 22094  
**Dr. Melissa Daubermann** CREMERS 25375  
**Dr. Alessandra Bastianello** CREMERS 27843

Rua Pinheiro Machado, 2350 - sala 401 - CEP 97.050-600 - Santa Maria - RS  
Fone/Fax: (55) 3221-3704  
E-mail: reunidos@via-rs.net

## ANEXO E

Exame AP de lobectomia superior direita.


**HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS**
**DIAGNÓSTICO**

Lobo superior de pulmão direito (frasco 1):

- Adenocarcinoma invasivo, constituído pelos seguintes padrões histológicos: 85% de tipo acinar, 5% de tipo sólido e 5% de tipo lepidico
- Dimensões: 1,5 x 1,3 cm
- Grau histológico: moderadamente diferenciado
- Infiltração de pleura visceral: não detectada
- Margens de ressecção: livres. A mais próxima (de parênquima) distando 0,6cm da neoplasia
- Invasão vascular e linfática: não detectada
- Linfonodos regionais (identificados no hilo da peça): livres de comprometimento neoplásico (0/3)
- Estadiamento patológico: T1a N0 Mx
- Outros achados em parênquima adjacente:
  - 1- Bronquiolite respiratória.
  - 2- Bronquiolização de espaços aéreos.
  - 3- Focos de pneumonia organizante

Linfonodo de cadeia 2 (frasco 2)

- Livre de comprometimento neoplásico (0/7)

Linfonodo de cadeia 4 (frasco 3)

- Livre de comprometimento neoplásico (0/6)
- Hiperplasia linfóide de padrão sinusal, com antracose

Linfonodo de cadeia 7 (frasco 4)

- Livre de comprometimento neoplásico (0/1)
- Hiperplasia linfóide de padrão sinusal, com antracose

Linfonodo de cadeia 11 (frasco 5)

- Livre de comprometimento neoplásico (0/1)
- Hiperplasia linfóide de padrão sinusal, com antracose

Nota: contagem de linfonodos acometidos/ linfonodos examinados= 0/18

Obs: pesquisa imunoistoquímica em andamento

 Relatório Microscópico por Dr(a): Leonardo De Abreu Testagrossa - CRM-102756-SP  
 Concluído em: 10/10/2013

**ANEXO F**

Exame IMH de lobectomia superior direita.

**HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS**

Material ID: IHQ13-000037

**EXAME IMUNOISTOQUÍMICO****MATERIAL ID: IHQ13-000037**

O exame imunoistoquímico realizado em neoplasia de pulmão (AP13-000557; bloco 2620) evidenciou os seguintes resultados:

- 1-) P63 - NEGATIVO  
P63/clon 4A4
- 2-) TTF-1 - POSITIVO  
TTF-1/clon 8G7G3/1
- 3-) CK7 - POSITIVO  
Citoqueratina 7 / clon OV-TL 12/30
- 4-) CK 5-6 - NEGATIVO  
Citoqueratina 5/6 - clon D5/16B4
- 5-) RE - POSITIVO EM RARAS CÉLULAS  
Receptor de Estrogênio/clon EP1
- 6-) RP - POSITIVO FOCAL  
Receptor de Progesterona/clon PGR636
- 7-) CDX-2 - NEGATIVO  
CDX-2/clon DAK-CDX2

**CONCLUSÃO:** o perfil imunoistoquímico é compatível com adenocarcinoma de sítio primário pulmonar.

Obs: controles positivos e negativos atestam a fidelidade das reações

Relatório Microscópico por Dr(a): Leonardô De Abreu Testagrossa - CRM-102756-SP  
Concluído em: 14/10/2013

Rua Dona Adma Jafet, 91 São Paulo - SP CEP 01308-050 Tel: (11) 3155-0200 Fax: (11) 3258-0876  
Página 1/1

## ANEXO G

Genotipagem: pesquisa de mutação EGFR em espécime de lobectomia superior direita.

Laboratórios Progenética  
 Av. Presidente Vargas, 962 - 3º andar - Centro  
 Rio de Janeiro - RJ - 20071-002 - Fone (21) 2540-5529  
 progenetica@progenetica.com.br - www.progenetica.com.br  
 CRM 52.109.820-8

Dr. Carlos Gil Ferreira - CRM 5257198-8  
 Responsável Técnico  
 Dr. Mariano Gustavo Zalis - CRBM 4769

**PROGENETICA**  
 Abordagem Diagnóstica

COD. P/ : 39163  
 NOME: 42194  
 DATA N : Feminino  
 MEDICO SOLICITANTE: TRADA: 25/10/2013  
 DATA DE COLETA: CÓDIGO EXTERNO:

### GENOTIPAGEM PARA EGFR


**MÉTODO:** PCR em Tempo Real (RT-PCR) - Cobas Roche®  
Registro Anvisa 1028741

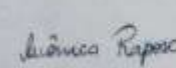
O Teste **cobas®** de Mutação EGFR é um teste de PCR em tempo real para a detecção qualitativa e identificação de mutações nos éxons 18, 19, 20 e 21 do gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em DNA derivado de tecido tumoral. O teste foi concebido para detectar G719X (G719A, G719C e G719S) no éxon 18, deleções e mutações complexas no éxon 19, S768I, T790M e inserções no éxon 20, e L858R no éxon 21. A detecção da mutação é conseguida através de análise por PCR com o equipamento **cobas z 480**. São incluídos em cada corrida, para confirmar a validade desta, um controle mutante e um controle negativo.

**RESULTADO:**

EGFR - MUTAÇÕES ANALISADAS	DETECÇÃO DE MUTAÇÃO
Deleção do exon 19 S768I L858R T790M G719X (G719A, G719C, G719S) Inserção do exon 20	<b>Mutação detectada ( Deleção do exon 19 )</b>

**Conclusão:** Foi detectada a presença da (s) mutação (s) Deleção do exon 19 nas regiões analisadas do gene EGFR.

  
 Resultados revisto por: MARIANO GUSTAVO ZALIS  
 CRM / CRBM: 4769  
 Liberado em: 30/10/2013


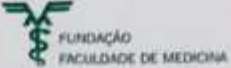
  
 MONICA RAPOSO  
 52.56569-2

Licença Sanitária de Funcionamento: 09/921.973/2010.

## ANEXO H

Exame AP de lobectomia superior esquerda.

## H-1: LAUDO/ FOLHA 1

 <b>INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO</b> <small>ESTAB. DE SAÚDE DE SÃO PAULO</small>		<b>ICESP - Anatomopatológico - Laudo</b>		 <b>FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA</b>	
Obrigatório Carimbo e Assinatura					
Paciente	[REDACTED]			data	09/07/1947
Médico(s)	[REDACTED]			Idade	67 Anos
Instituição	[REDACTED]				
Convênio	[REDACTED]				
Exame	1411320	Prontuário	14067520	Recebido	24/07/2014
				Liberado	05/08/2014

### Exame Anatomopatológico

**Peça(s)**

- PULMAO - Segmento apical lobo superior esquerdo
- PULMAO - Segmento 6
- LINFONODO(S) - Cadeia 5 e 6
- LINFONODO(S) - Cadeia 11
- LINFONODO(S) - Cadeia 12

**Dados clínicos**


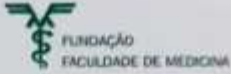
Nódulo em ápice de HTE. Antecedente de lobectomia direita em 2013, com diagnóstico de adenocarcinoma.

**Macrescopia**

- Material recebido a fresco e imediatamente fixado em formalina tamponada, descrito a seguir:  
Produto de lobectomia pulmonar superior esquerda (segmentar):  
Recebido segmento de lobo pulmonar medindo 15,5 x 7,0 x 3,5 cm e pesando 98,0 g com superfície pleural acinzentada, lisa, sem lesões aparentes, com solução de continuidade linear medindo 2,8 cm no maior eixo. Aos cortes, observa-se lesão nodular firme, esbranquiçada, bem delimitada, com bordos espiculados, medindo 1,5 x 1,1 x 0,9 cm, de localização periférica. A lesão dista 1,5 cm da margem brônquica e 1,2 cm da pleura visceral. O parênquima pulmonar adjacente é esponjoso, acastanhado, sem lesões aparentes. A pleura visceral foi pintada em tinta nanquim preta. As margens brônquica e de vasos hilares foram amostradas tangencialmente.  
Material representativo é submetido a exame histológico.
- Material recebido a fresco e imediatamente fixado em formalina tamponada, descrito a seguir:  
Recebido produto de segmentectomia 6 medindo 5,0 x 2,5 x 1,5 cm e pesando 5,0 g, com superfície pleural acinzentada, lisa, sem lesões aparentes. Aos cortes, parênquima esponjoso, acastanhado, sem lesões. A pleura visceral foi pintada em tinta nanquim preta. As margens brônquica e de vasos hilares foram amostradas tangencialmente.  
Todo o material é submetido a exame histológico.
- Material recebido fixado em formalina tamponada, descrito a seguir:  
Recebido 1 fragmento de tecido adiposo medindo 1,2 x 1,0 x 0,3 cm, de onde se dissecam 3 estruturas nodulares de coloração acastanhada e consistência fibroelástica, medindo entre 0,4 e 0,2 cm no maior eixo, as quais são incluídas em sua totalidade para análise histológica.  
Todo o material é submetido a exame histológico.
- Material recebido fixado em formalina tamponada, descrito a seguir:  
Recebida 1 estrutura nodular de coloração acastanhada e consistência fibroelástica, medindo 0,2 x 0,2 x 0,1 cm no maior eixo, a qual é incluída em sua totalidade para análise histológica.  
Todo o material é submetido a exame histológico.

Impresso em: 05/08/2014 12:05:38      Página 1/3      evandro.mello      CATE04523

## H-2: LAUDO/ FOLHA 2

 <b>INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO</b> <small>ATUALIZADO - 2014</small>		<b>ICESP - Anatomopatológico - Laudo</b>		 <b>FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA</b>			
Obrigatório Carimbo e Assinatura							
Paciente	[REDACTED]				Idade	67 Anos	
Médico(s)	[REDACTED]						
Instituição	[REDACTED]						
Convênio	SUS						
Exame	1411320	Prontuário	14067520	Recebido	24/07/2014	Liberado	05/08/2014

5. Material recebido fixado em formalina tamponada, descrito a seguir:  
 Recebida 1 estrutura nodular de coloração acastanhada e consistência fibroelástica, medindo 0,6 x 0,4 x 0,2 cm no maior eixo, a qual é incluída em sua totalidade para análise histológica.  
 Todo o material é submetido a exame histológico.

1	NODELO	1b4tr
2	NODELO	1b4tr
3	NODELO	1b4tr
4	NO NÍLAD	1b4tr
5	LIF	1b4tr
6	LIF	1b4tr
7	SEGMENTO 6	1b4tr
8	SEGMENTO 6	1b4tr
9	SEGMENTO 6	1b4tr
10	LN 11	1b4tr
11	LN 12	1b4tr
12	LN 1 X 6	1b4tr


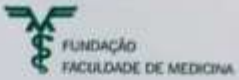
**Conclusão**

1. Produto de lobectomia superior esquerda (segmentar):  
 - ADENOCARCINOMA INVASIVO DE PULMÃO, CIRCUNDADO POR ÁREA DE ADENOCARCINOMA "IN SITU"  
 \*Classificação IASLC / ATS / ERS 2010: Adenocarcinoma invasivo predominantemente acinar,  
 \*Grau histológico: bem diferenciado;  
 \*Tamanho: 0,9 cm no maior eixo o componente de adenocarcinoma invasivo; 1,5 cm área de adenocarcinoma "in situ"  
 \*Localização: lobo superior esquerdo, região periférica;  
 \*Multifocalidade: presente;  
 \*Invasão neoplásica angiolinfática: ausente;  
 \*Invasão neoplásica perineural: ausente;  
 \*Necrose: ausente;  
 \*Invasão da pleura visceral: ausente (PLD).  
 \*Margens de ressecção cirúrgica (brônquica, vasculares, radial): livres de comprometimento neoplásico;  
 \*Linfonodos do hilo pulmonar: AUSÊNCIA DE METÁSTASES EM 1 LINFONODO (00/01).  
 \*Parênquima pulmonar adjacente: sem alterações significativas.

2. Produto de segmentectomia 6:  
 - ADENOCARCINOMA "IN SITU" DE PULMÃO.  
 \*Tamanho: 1,0 cm no maior eixo;  
 \*Localização: segmento 6;  
 \*Margens de ressecção cirúrgica: A NEOPLASIA ESTENDE-SE À ÁREA DE GRAMPEAMENTO; demais margens livres de comprometimento neoplásico;  
 \*Parênquima pulmonar adjacente: sem alterações significativas.

Impresso em 05/08/2014 12:05:40      Página 2/3      evandro.mello      CATE04523


## H-3: LAUDO/ FOLHA 3

 <b>INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO</b> <small>ANEXOS: CLÍNICA DE QUIMIOTERAPIA</small>		<b>ICESP - Anatomopatológico - Laudo</b>		 <b>FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA</b>	
Obrigatório Carimbo e Assinatura					
Paciente	[REDACTED]			Nascimento	09/07/1947
Médico	[REDACTED]			Idade	67 Anos
Instituição	[REDACTED]				
Convênio	[REDACTED]				
Exame	1411320	Prontuário	14067520	Recebido	24/07/2014
				Liberado	05/08/2014
<p>- ESTADIAMENTO ANATOMOPATOLÓGICO (TNM 2010): pT1a pN0.</p> <p>3. Cadeias linfonodais 5 e 6: - AUSÊNCIA DE METÁSTASE EM 3 LINFONODOS (00/03).</p> <p>4. Cadeia linfonodal 11: - AUSÊNCIA DE METÁSTASE EM 1 LINFONODO (00/01).</p> <p>5. Cadeia linfonodal 12: - AUSÊNCIA DE METÁSTASE EM 1 LINFONODO (00/01).</p> <p>Laudado por Dr(a): <b>Fernando Pereira Frassetto</b> CRM: 140271</p> <p>Revisado e Assinado por Dr(a): <b>Evandro Sobroza de Mello</b> CRM: 95539</p> <p style="text-align: right;">Médico responsável técnico: <b>Prof<sup>o</sup> Dr. Evandro Sobroza de Mello</b> CRM: 95539</p>					
Impresso em 05/08/2014 12:05:41		Página 3/3		evandro.mello	
CATE04523					

## ANEXO I

Pet-TC oncológico de corpo inteiro: micronódulos pulmonares difusos.

### I-1: LAUDO


**SANTA CASA**  
 DE SÃO PAULO  
 CENTRO DE DIAGNÓSTICO  
 POR IMAGEM

**LAUDO DE EXAME**

[REDACTED]
CÓDIGO: 762683  
DATA: 22/12/2017

**PET/CT ONCOLÓGICO**

**INFORMAÇÃO CLÍNICA**

---

Neoplasia pulmonar submetida a lobectomia superior direita em 2013. Ressecção de melanoma em 2006.

**SUMÁRIO**

---

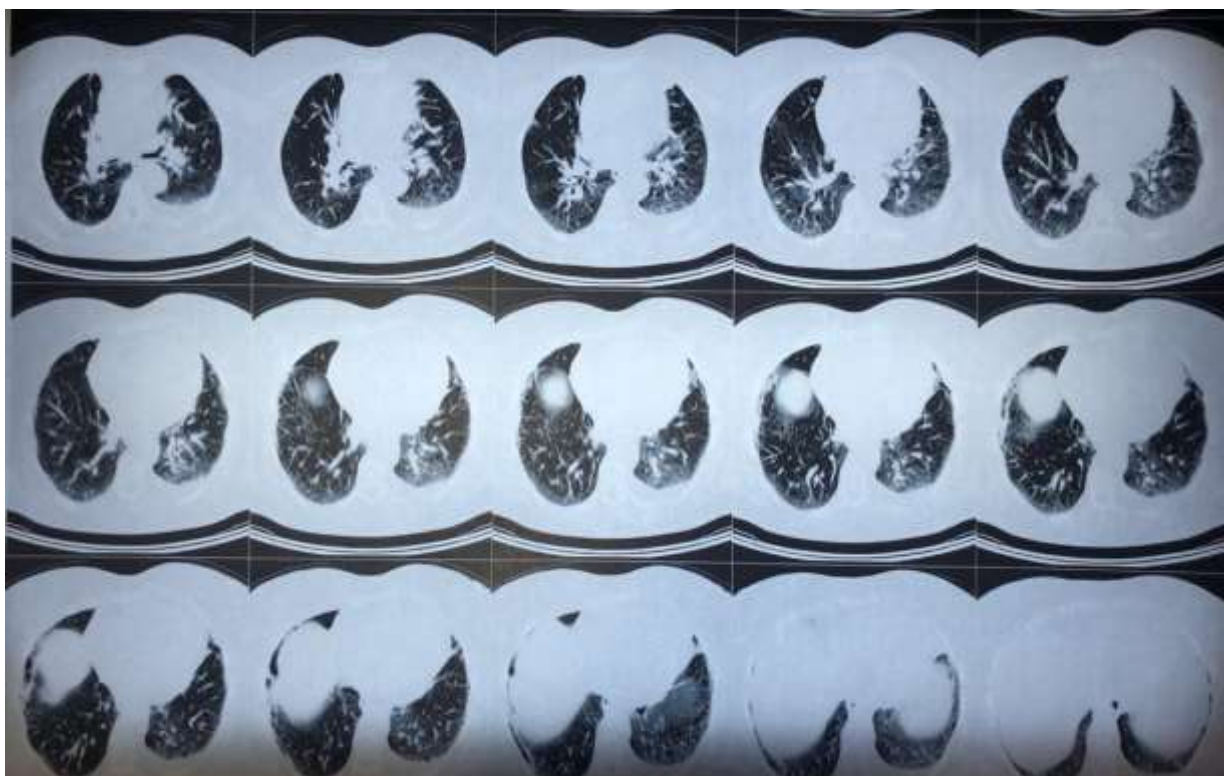
- Aumento metabólico em áreas de espessamento tecidual justa-mediastinal adjacentes a fios cirúrgicos no lobo superior esquerdo, de natureza e potencial evolutivo incertos. A possibilidade de processo inflamatório relacionado ao material cirúrgico pode ser considerada, não sendo possível excluir outra etiologia.
- Áreas de espessamento pleural nos seios costofrênicos posteriores e junto ao pilar diafragmático esquerdo com aumento metabólico local. Sugere-se prosseguimento da investigação.
- Espessamento nodular da cissura oblíqua esquerda com atividade metabólica local. A possibilidade de implante secundário pode ser considerada.
- Múltiplos micronódulos pulmonares, de difícil avaliação metabólica devido às suas pequenas dimensões, os maiores têm atividade metabólica.

Laudado por Dr. Carlos Eduardo Anselmi  
 CRMRS - 26554

Revisado por Dr. Neivo da Silva Junior  
 CRMRS - 23498

[ Página 1 de 3 ]




**I-2: IMAGEM 1**

## ANEXO J

Pesquisa sérica de CEA em elevação.

**Resultados de exames**

 **HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS** *fleury*

**ANTIGENO CARCINOEMBRIONICO (CEA), soro**  
Método: Eletroquimioluminométrico

RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
16 microgramas/L	Não fumantes: até 3,0 microgramas/L Fumantes : até 5,0 microgramas/L

OBS.: Dosagem repetida e confirmada.

NOTA(1): Limite inferior de detecção: 0,2 microgramas/L

Recebido em: 13/12/2017 às 12:26h - Liberado em: 14/12/2017 às 16:34h

Resp.: DR NAIRO MASSAKAZU SUMITA - CRM 61649SP  
Ficha No.: 8703438314 de 13/12/2017

---

CRM 03904  
Anvisa 355030890-851-008127-1-4  
Emitido em: 23/01/2018 às 15h38

*Gustavo Loureiro*

**Responsável Técnico: DR GUSTAVO LOUREIRO - CRM 105258SP**  
A interpretação dos exames laboratoriais depende da avaliação conjunta da história clínica e epidemiológica do paciente.


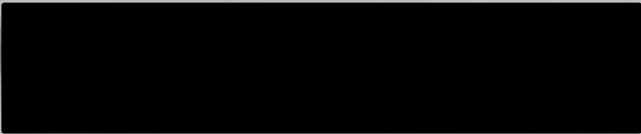
---

Rua Dona Adma Jafet, 91 - São Paulo - SP

## ANEXO K

RNM de Crânio: metástase cerebral.

## K-1: LAUDO

 **HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS** 

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO**



**Contexto clínico:**  
Estadiamento oncológico de pulmão.

**Técnica:**  
Exame de ressonância magnética de crânio realizado pela técnica de spin-eco pesada em T1 antes e após a administração endovenosa de contraste paramagnético (gadolinio), técnica de turbo spin-eco pesada em T2, técnica de FLAIR, técnica pesada em T2\* e técnica de difusão; com aquisição multiplanar.

**Análise:**  
Sistema ventricular de aspecto, dimensões e sinal normais.  
Cisternas basais, fissuras encefálicas e sulcos corticais de aspecto normal.  
Nódulo corticossubcortical no parênquima occipital mesial à direita (cúneos), com realce pelo meio de contraste, área de necrose/liquefação e subprodutos hemáticos, de aspecto secundário. Há discreto edema vasogênico circunjacente.  
Raros focos de hipersinal em T2/FLAIR esparsos pela substância branca periventricular, sem restrição ou efeito expansivo.  
Restante do parênquima encefálico de morfologia e características de sinal conservadas.  
As imagens sensíveis à difusão não evidenciaram restrição à movimentação das moléculas de água.  
Pequeno focos de realce na diploe da calota craniana frontal esquerda, com sinal elevado em T2 e intenso realce pelo contraste, sugestivo de hemangioma. Outra pequena lesão com sinal de gordura na calota occipital direita, provavelmente de mesma natureza.

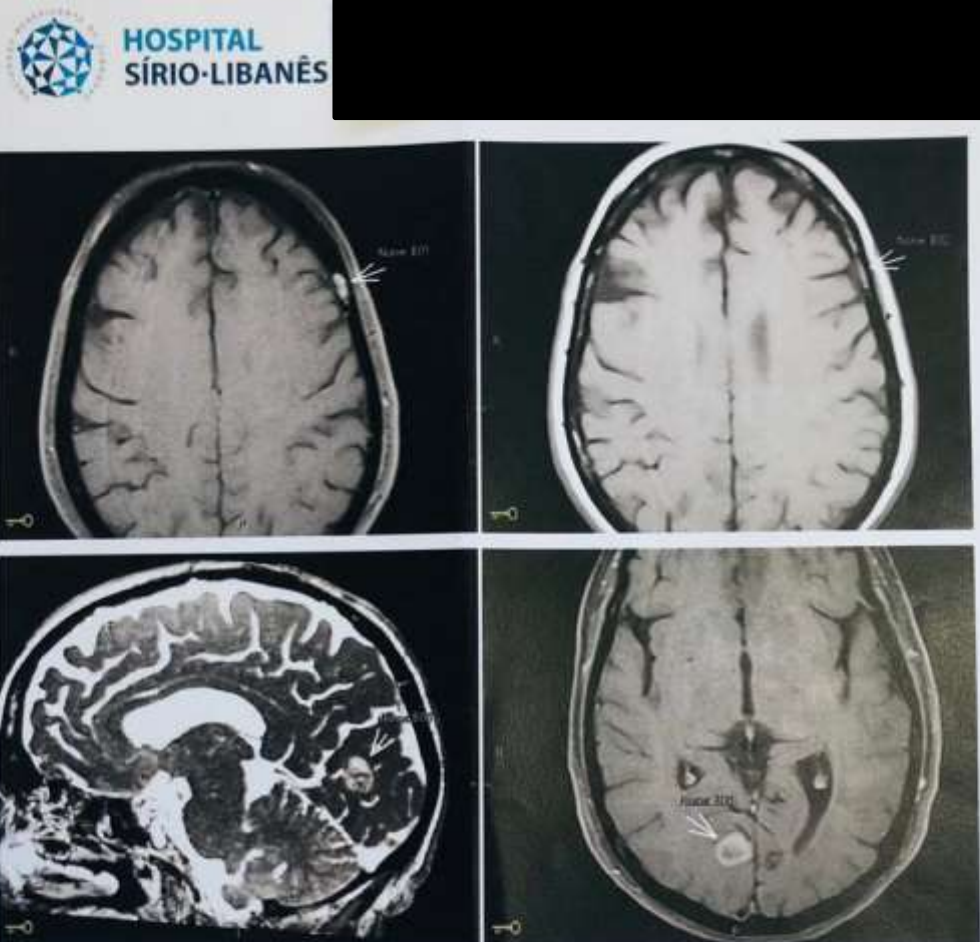
**Impressão diagnóstica:**  
Raros focos de alteração de sinal esparsos pela substância branca periventricular, inespecíficos, comumente associados a gliose / rarefação mielínica.  
Nódulo no parênquima occipital mesial à direita, de aspecto secundário.  
Foco de realce na calota craniana frontal esquerda e pequeno foco com sinal de gordura na calota occipital direita, sugestivos de hemangiomas.

São Paulo - Unidade Bela Vista - Telefone +55 (11) 3394-0200 - Responsável Técnico: Dr. Antonio Eduardo Antonietto Junior CRM/SP 42405


 portalpaciente.hsl.org.br  www.hsl.org.br


■■■■■■■■■■  
Página 1 de 3

K-2: IMAGEM 1

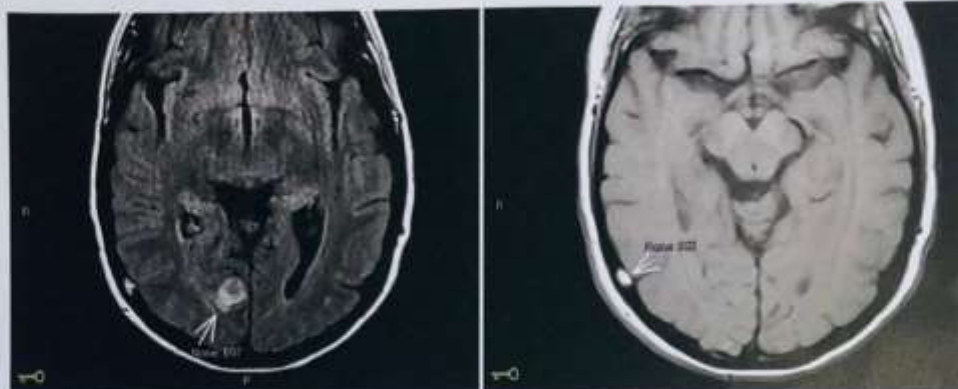


São Paulo - Unidade Bela Vista - Telefone +55 (11) 3394-0200 - Responsável Técnico: Dr. Antonio Eduardo Antonietto Junior CRM/SP 42405

 [portalpaciente.hsl.org.br](http://portalpaciente.hsl.org.br)

 [www.hsl.org.br](http://www.hsl.org.br)



**K-3: IMAGEM 2****HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS**


Preliminar por: Dr.(a) Lucas Nunes da Silva - CRM/SP 115540

Aprovado por: Dr.(a) Luis Filipe de Souza Godoy - CRM/SP 127755

Versão do laudo: v.3  
Laudo Validado

São Paulo - Unidade Vila Vista - Telefone +55 (11) 3394-0200 - Responsável Técnico: Dr. Antonio Eduardo Antonietto Junior CRM/SP 42405

 [portalpaciente.hsl.org.br](http://portalpaciente.hsl.org.br)


 [www.hsl.org.br](http://www.hsl.org.br)



Página 3 de 3

## ANEXO L

Pesquisa de PD-L1: ausência de imunexpressão (menor que 1%).

 HOSPITAL ISRAELITA  
ALBERT EINSTEIN

**LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA**

Nome : [REDACTED]  
 Idade : [REDACTED]  
 Médico: [REDACTED]  
 Sexo : [REDACTED]  
 Local : [REDACTED]

---

**Estudo Imuno-histoquímico**

Passagem: 25404688

**Dados Clínicos**

Solicitação de imunexpressão de PD-L1 (clone 22C3/Dako).

---

**Material Analisado**

Material externo  
 Topografia relatada como lobo superior de pulmão direito  
 01 bloco de parafina identificado como AP13-000557

---

**Método**

Recuperação antigênica pelo calor, amplificação por polímero, revelação com DAB, todos os ensaios com controles positivos e negativos. Resultados relatados na tabela abaixo:

Mercador	Anticorpo/ Clone	Resultado
PD- L1 ("programmed cell death 1 ligand")	22C3 (Dako)	Negativo

Insumos: GA2014  
 Autorização em: 02/03/2018  
 nº 11-22  
 por: Christiane Shing CRM116003

**Patologistas:**

Dr. Alexandre Mano P. S. Soares	CRM 98.916	Dr. Eduardo S. Demascano	CRM 141.235	Dr. Marcos Tadeu Obara	CRM 100.743
Dr. Christiane Shing	CRM 116.003	Dr. Fernando P. Frazzetto	CRM 148.271	Dr. Marcus Vinícius de Negro Coque	CRM 102.400
Dr. Denise da Cunha Paquetun	CRM 80.683	Dr. Glauco Casareto Barreto	CRM 40.223	Dr. Renê Zon Foppi	CRM 98.083
Dr. Denise Matheson	CRM 88.976	Dr. João Roberto Diniz	CRM 22.300	Dr. Ricardo Silvestre Macarenco	CRM 100.417
Dr. Elza Christa de Oliveira	CRM 98.426	Dr. Leandro Aurélio Ligonzi Martins	CRM 98.631	Dr. Thiago Tizze Amancio	CRM 148.136
Dr. Vandete Segiani	CRM 94.908				

Av. Albert Einstein 627/701 Morumbi CEP 05651-901 São Paulo – Brasil Tel.: (55-11) 2151-5555 Fax: (55-11) 2151-0408


## ANEXO M

RNM de Crânio.

Diminuição da lesão cerebral (de 1,6x 1,3cm para 0,6x 0,5cm)

após um mês de uso da TAM (Erlotinibe e Bevacizumabe).

### M-1: LAUDO


**HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS**

Nome [REDACTED]  
 Sexo [REDACTED]  
 Pron [REDACTED]  
 Medi [REDACTED]



### RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO


**Contexto clínico:**  
Controle evolutivo.

**Técnica:**  
Exame de ressonância magnética de crânio realizado pela técnica de spin-eco pesada em T1 antes e após a administração endovenosa de contraste paramagnético (gadolinio), técnica de turbo spin-eco pesada em T2, técnica de FLAIR, técnica pesada em T2\* e técnica de difusão; com aquisição multiplanar.


**Análise:**  
**Lesão nodular corticossubcortical no parênquima occipital mesial em região de cúneo à direita, com tênue realce pelo meio de contraste, discreto halo de hipersinal adjacente (edema perilesional) associada a focos de baixo sinal nas sequências susceptibilidade magnética (supraprodutos hemáticos). Em relação ao exame 10/01/2018, observa-se redução de suas dimensões para 0,6 x 0,5 cm (antes a lesão media 1,6 x 1,3 cm).**  
 Focos de realce na dípole da calota craniana frontal esquerda e parietal direita com sinal elevado em T2 e isosinal em T1 que se mantém estáveis em relação ao exame 10/01/2018. A lesão parietal direito apresenta conteúdo adiposo.  
 Raros focos de hipersinal em T2/FLAIR esparsos pela substância branca periventricular, sem restrição ou efeito expansivo.  
 Restante do parênquima encefálico de morfologia e características de sinal conservadas.  
 Sistema ventricular de aspecto, dimensões e sinal normais.  
 Cisternas basais, fissuras encefálicas e sulcos corticais de aspecto normal.

São Paulo - Unidade Bela Vista - Telefone +55 (11) 3394-0200 - Responsável Técnico: Dr. Antonio Eduardo Antonietto Junior CRM/SP 42405

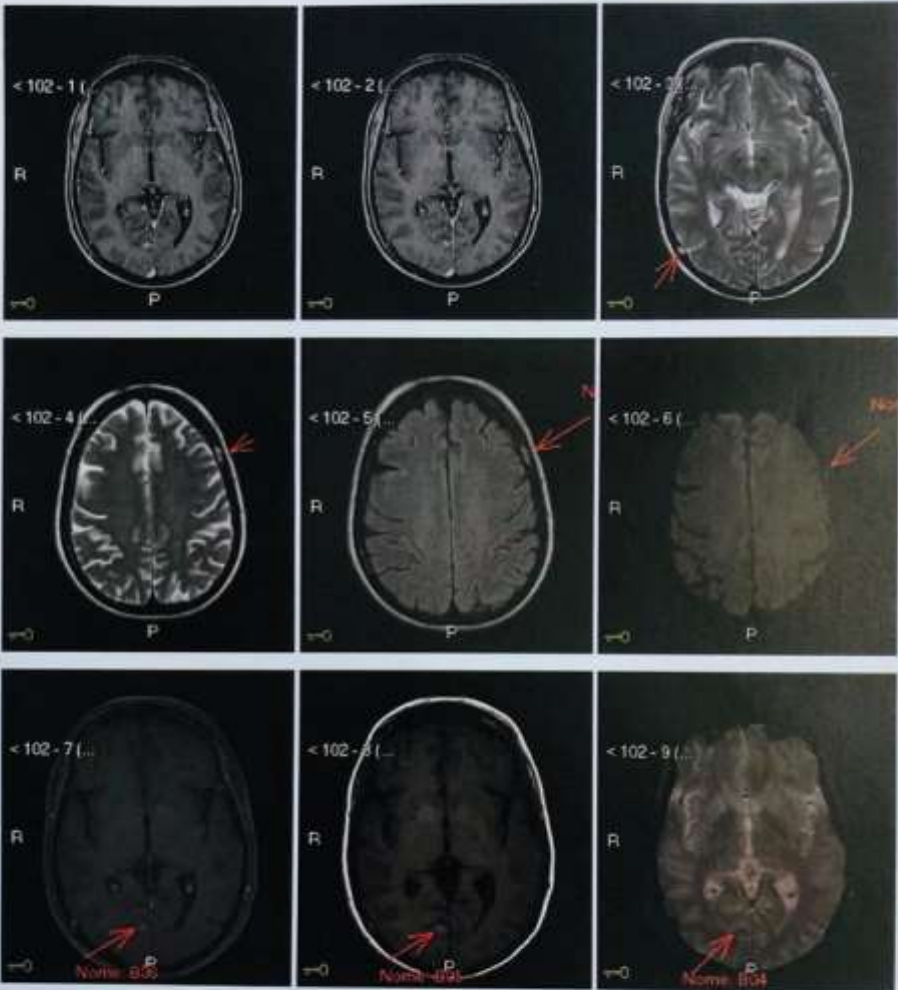
 [portalpaciente.hsl.org.br](http://portalpaciente.hsl.org.br)
 [www.hsl.org.br](http://www.hsl.org.br)

  
 Página 1 de 3



M-2: IMAGEM 1


 **HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS**

[Redacted area]



São Paulo - Unidade Bela Vista - Telefone +55 (11) 3394-0200 - Responsável Técnico: Dr. Antonio Eduardo Antonietto Junior CRM/SP 42405

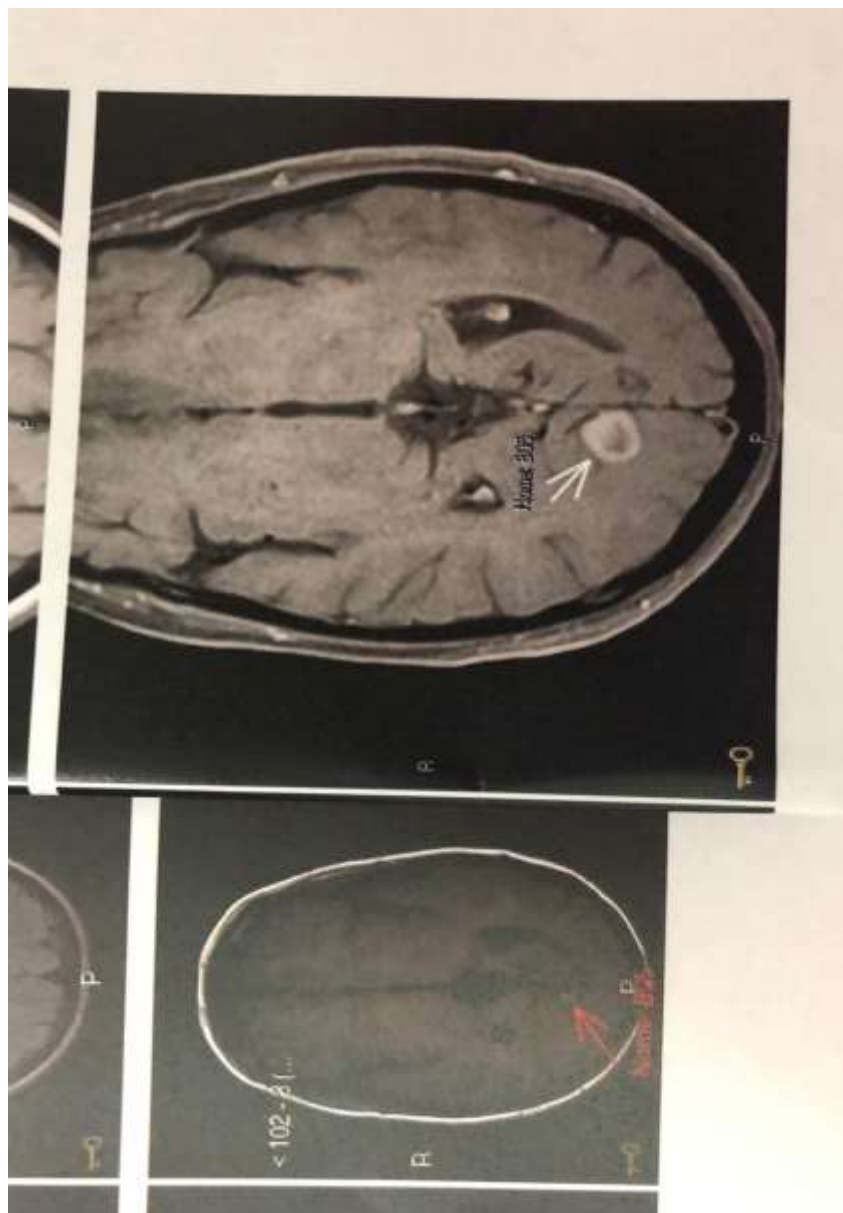
 [portalpaciente.hsl.org.br](http://portalpaciente.hsl.org.br)  [www.hsl.org.br](http://www.hsl.org.br)

  
Página 2 de 3



**M-3: IMAGEM 2**

UM MÊS ANTES DA TAM/ LESÃO MAIOR: 1,6 cm x 1,3 cm




UM MÊS DEPOIS DA TAM/ LESÃO MENOR: 0,6 cm x 0,5cm

**ANEXO N**  
TC de tórax.

Discreta redução de tamanho dos pequenos nódulos pulmonares bilaterais,  
após um mês do uso de TAM (Erlotinibe e Bevacizumabe).

Comparação entre Pet-TC de 30/11/2017 e 22/03/2018, após um mês de TAM.

**N-1: LAUDO**

 **HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS**

Nome: [REDACTED]  
Sexo: [REDACTED]  
Prof: [REDACTED]  
Med: [REDACTED]

### TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

**Técnica:**  
Imagens obtidas por aquisição volumétrica sem a administração intravenosa de contraste iodado.

**Análise:**  
Estruturas vasculares do mediastino com calibre externo conservado.  
Pequena hérnia gástrica hiatal.  
Não se identificam linfonodomegalias mediastinais. Linfonodos diafragmáticos e nas cadeias torácicas internas medindo até 1,0 cm.  
Tortuosidade da traqueia com pequena septação na parede posterior junto ao intróito torácico.  
Sinais de lobectomia pulmonar superior direita e ressecção dos segmentos apicoposterior e anterior do lobo superior esquerdo, observando-se suturas e cliques metálicos paramediastinais e justa-hilares.  
Múltiplos pequenos nódulos pulmonares não calcificados esparsos, medindo até 0,5 cm, alguns calcificados (residuais) e os demais inespecíficos e estáveis em relação ao exame anterior de 30/11/2017.  
Opacidade pulmonar focal medindo 1,5 x 0,9 cm, com discretas retrações e adjacente a pequenas bolhas subpleurais na periferia do segmento lingular inferior do lobo superior esquerdo.  
Faixas de atelectasia do parênquima na periferia do lobo inferior direito.  
Tênuas opacidades em vidro fosco subpleurais no segmento basal anteromedial do lobo inferior esquerdo.  
Ausência de derrame pleural.  
Focos escleróticos esparsos em alguns corpos vertebrais dorsais. Redução da altura do corpo vertebral de L1.  
As imagens obtidas na transição toracoabdominal evidenciam formações nodulares medindo até 2,0 cm esparsas no parênquima hepático, inespecíficas neste estudo sem contraste endovenoso.

**Conclusão:**  
Controle evolutivo. Em relação ao exame anterior de 30/11/2017, observa-se:  
- está mais proeminente a opacidade pulmonar focal na periferia do segmento lingular inferior do lobo superior esquerdo;  
- estão um pouco menores alguns dos pequenos nódulos pulmonares bilaterais.  
Os demais achados descritos permanecem estáveis.

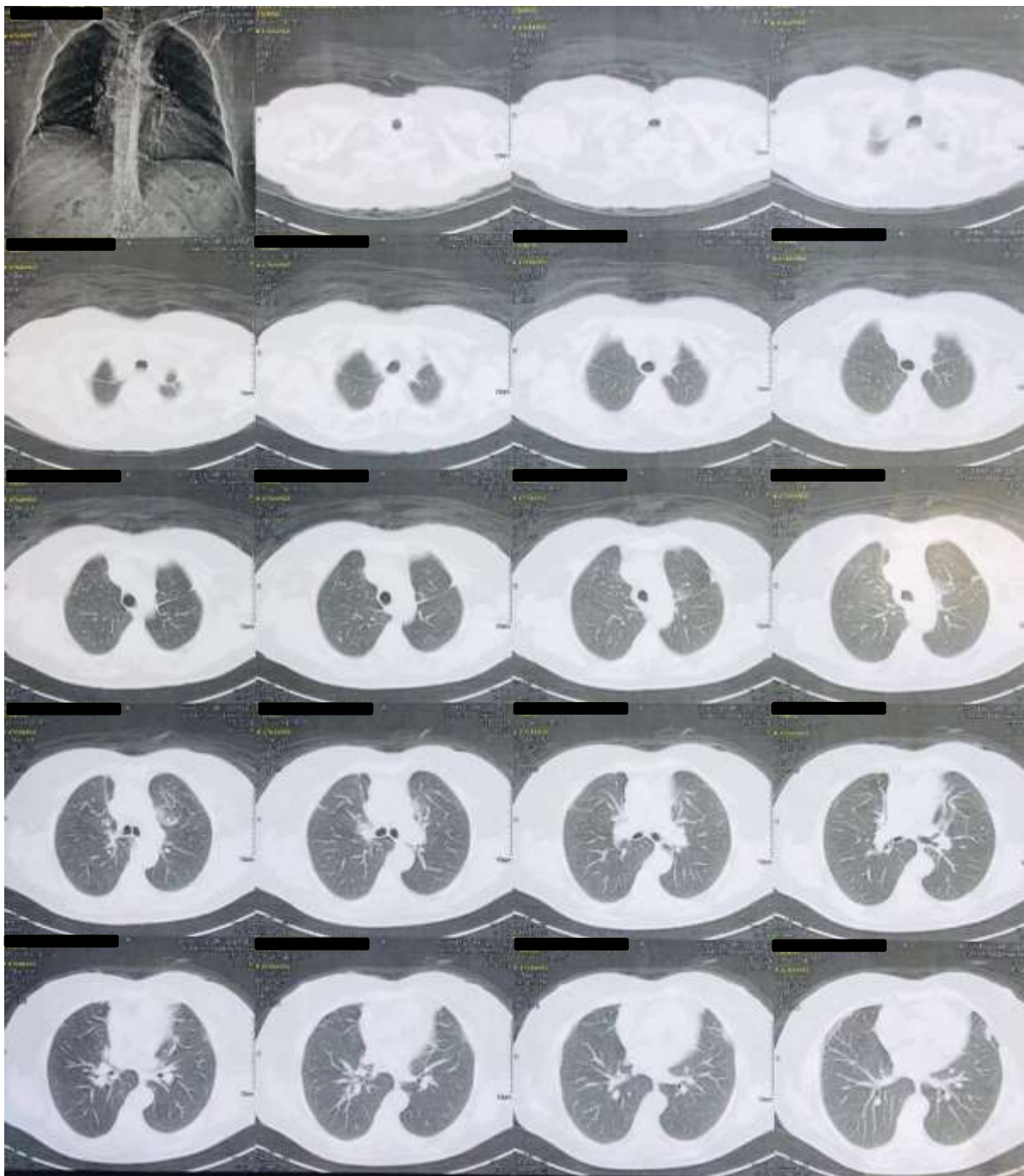
São Paulo - Unidade Bela Vista - Telefone +55 (11) 3394-0200 - Responsável Técnico: Dr. Antonio Eduardo Antonietto Junior CRM/SP 42405

[portalpaciente.hsl.org.br](http://portalpaciente.hsl.org.br)    [www.hsl.org.br](http://www.hsl.org.br)

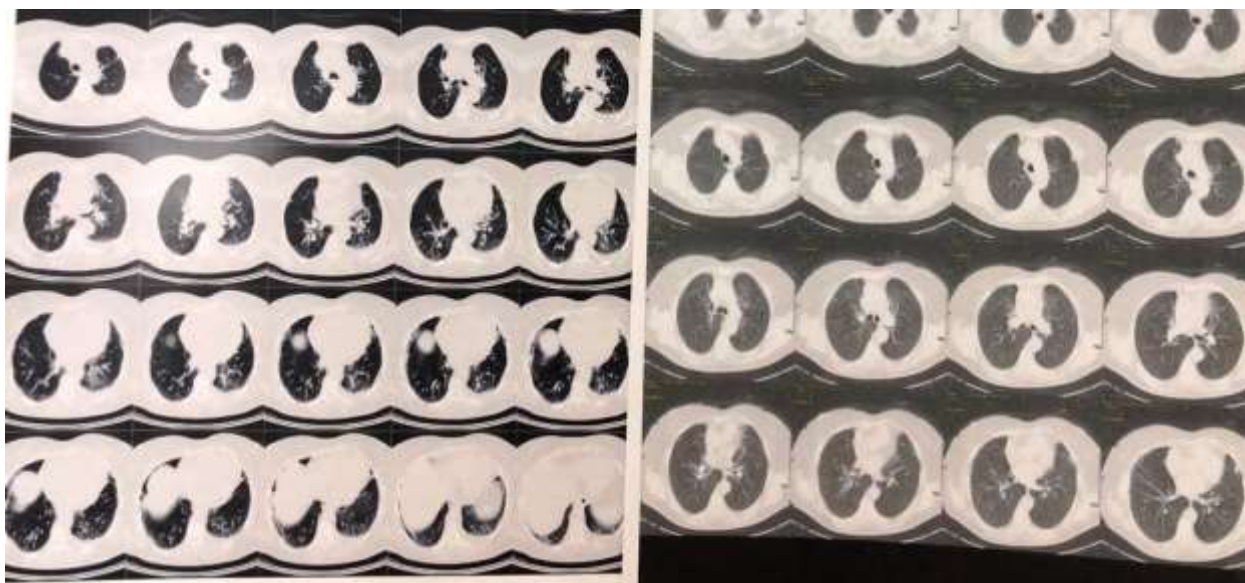
[Barcode]

Página 1 de 3

N-2: IMAGEM 1



**N-3: IMAGEM 2-** Comparação dos exames de 30/11/2017 (E) e de 22/03/2018 (D)




## ANEXO O

Pet-TC oncológico de corpo inteiro: diminuição das lesões pulmonares,  
após três meses de TAM (Erlotinibe e Bevacizumabe).

Comparação entre Pet-TC de 22/12/2017 e 07/05/2018, após três meses de TAM.

### O-1: LAUDO

 **SANTA CASA**  
CENTRO DE DIAGNÓSTICO  
POR IMAGEM

**LAUDO DE EXAME**

NOME [REDACTED] CÓDIGO: 762683  
DATA [REDACTED] DATA: 07/05/2018  
MÉDICO [REDACTED]



**PET/CT ONCOLÓGICO**

**INFORMAÇÃO CLÍNICA**

Neoplasia pulmonar submetida a lobectomia superior direita em 2013. R essecção de melanom  
Avaliação da resposta à terapia.

**SUMÁRIO**

A correlação com estudo anterior de 22/12/2017 mostra regressão completa do espessamento tecidual hipermetabólico justa-mediastinal adjacentes a fios cirúrgicos no lobo superior esquerdo. Não mais se observam as áreas de espessamento pleural nos seios costofrênicos posteriores e junto ao pilar diafragmático esquerdo com aumento metabólico, nem o espessamento nodular da cissura oblíqua esquerda. Persistem os micronódulos pulmonares, de difícil avaliação metabólica devido às suas pequenas dimensões, alguns com discreta redução de tamanho, não sendo mais observada tênue atividade nos de maiores dimensões.

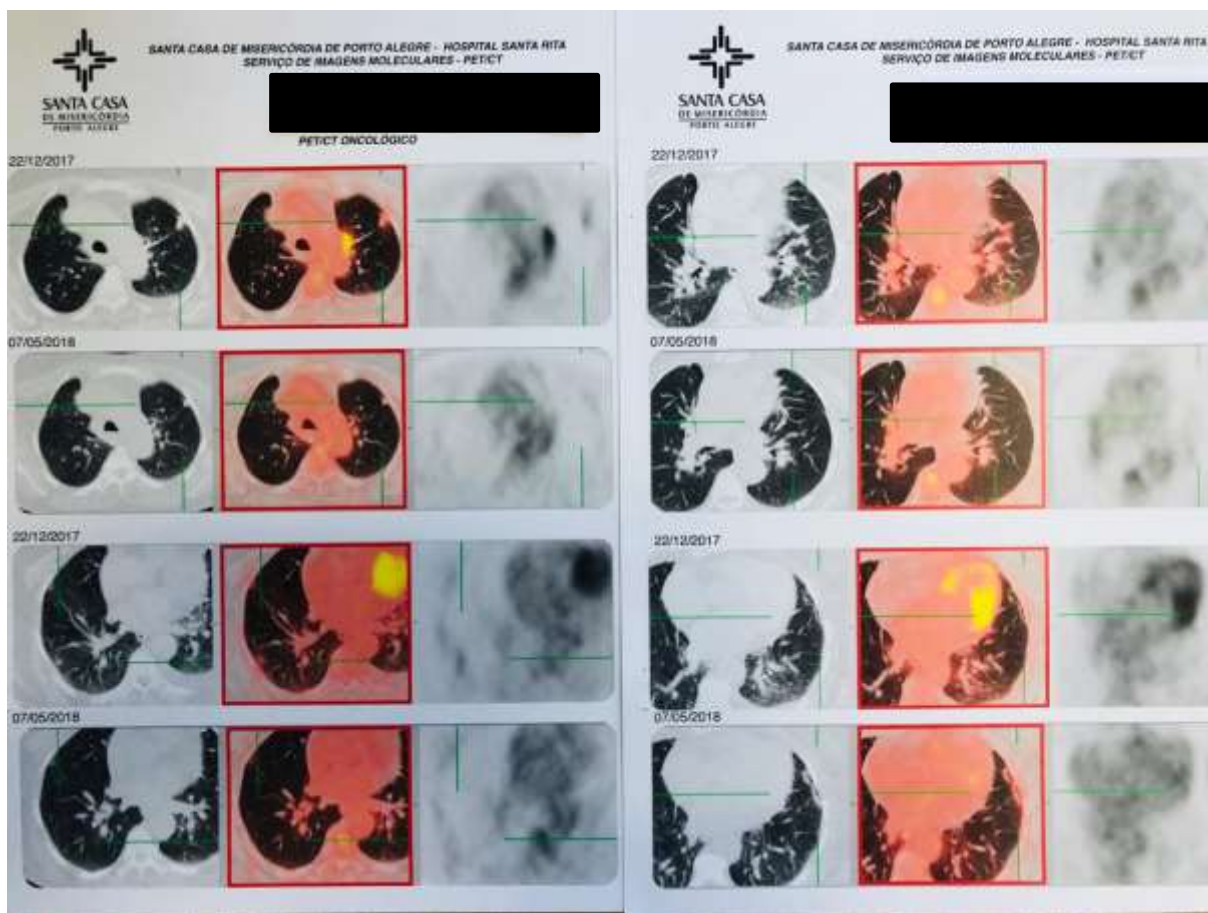
 

Laudado por Dr. Neivo da Silva Junior  
CRMRS - 23498

Revisado por Dr. Carlos Eduardo Anselmi  
CRMRS - 26554

[ Página 1 de 3 ]

**O-2: IMAGEM 1-** Comparação entre Pet-TC de 22/12/2017 e 07/05/2018, após três meses de TAM.




## ANEXO P

Pet-TC oncológico de corpo inteiro.

Aparecimento de lesão no osso íliaco/ metástase óssea.

Micronódulos pulmonares estáveis.

### P-1: LAUDO

 **SANTA CASA**  
DE MISERICÓRDIAS  
DE SÃO PAULO

**CENTRO DE DIAGNÓSTICO  
POR IMAGEM**

**LAUDO DE EXAME**

**CÓDIGO: 762683**  
**DATA: 11/09/2018**

**PET/CT ONCOLÓGICO**

**INFORMAÇÃO CLÍNICA**

Neoplasia pulmonar submetida a lobectomia superior direita em 2013. R essecção de me  
Reestadiamento.

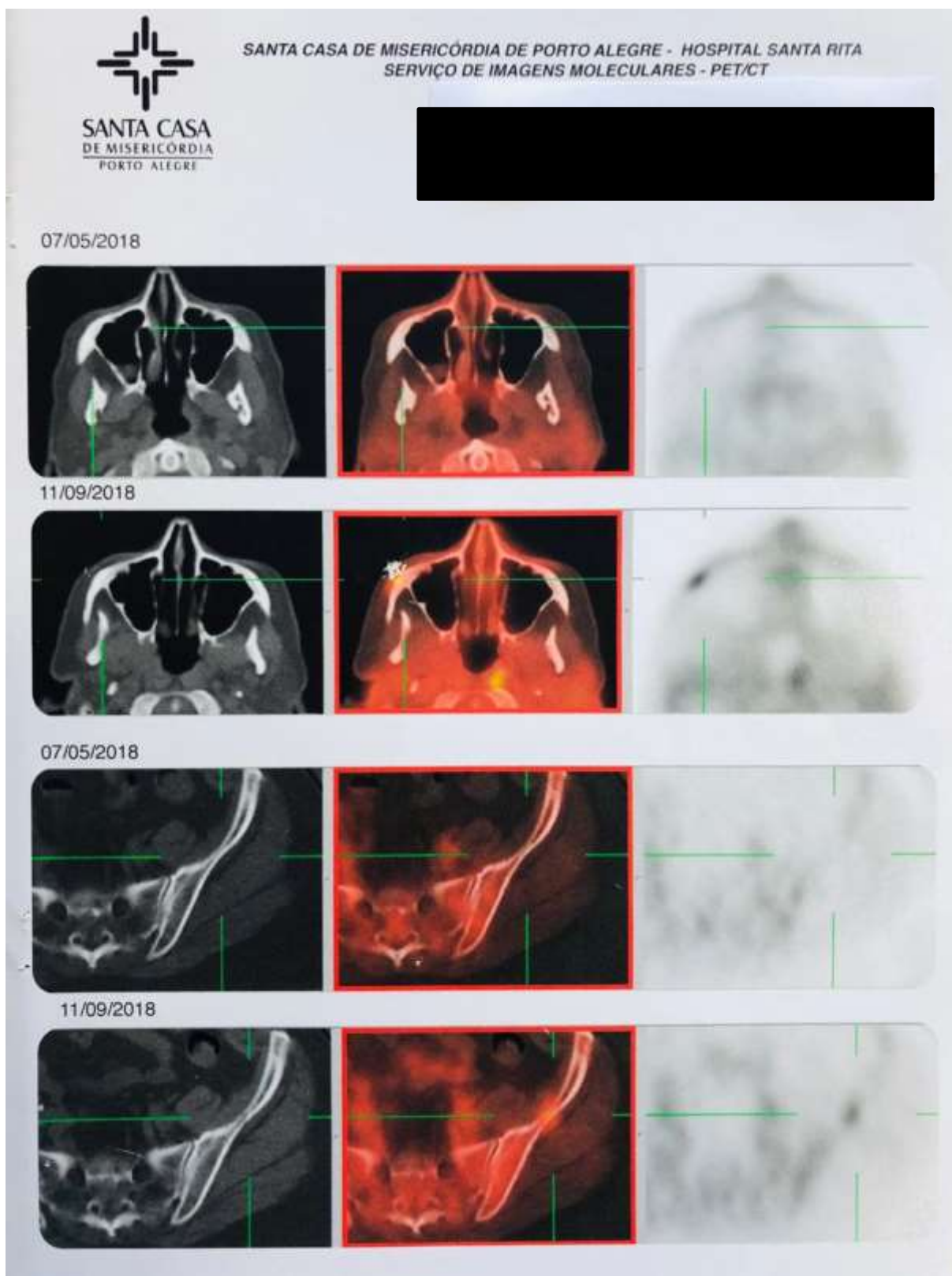
**SUMÁRIO**

A correlação com estudo anterior de 7/5/2018 mostra surgimento de pequenos focos hipermetabólicos em  
zigomático direito e corpo do íliaco esquerdo, devendo ser considerado a possibilidade de processo secundário  
Sugere-se prosseguimento da investigação.

Laudado por Dr. Neivo da Silva Junior  
CRMRS - 23498

Revisado por Dr. Carlos Eduardo Anselmi  
CRMRS - 26554

Página 1 de 11

**P-2: IMAGEM 1-** Aparecimento de lesão no osso ílaco/ metástase óssea



### P-3: IMAGEM 2- Micronódulos pulmonares estáveis

**LAUDO DE EXAME**

CÓDIGO: 76203  
DATA: 11/09/2018

**PET/CT ONCOLÓGICO**

**TÉCNICA**

Tomografia por emissão de pósitrons realizada em aparelho dedicado PET/CT, com imagens obtidas desde o crânio até os pés cerca de 1 hora após a administração intravenosa de FDG-18F. Foi realizada tomografia computadorizada dos mesmos segmentos em aparelho de múltiplos detectores, com o uso de meio de contraste hidrossolúvel diluído. Foram realizadas reconstruções multiplanares. As dimensões dos linfonodos são descritas em seu menor eixo transversal. O cálculo do SUV foi feito considerando-se o SUV máximo das áreas de interesse.

Glicemia de jejum:	91 mg/dl	Atividade:	8,0 mCi
Peso:	75 kg	Tempo de captação:	54 min

**CABEÇA E PESCOÇO**

Observa-se metabolismo fisiológico na corticalidade cerebral e nas estruturas subcorticais, sem áreas de hipermetabolismo anormal.  
Captação usual nas tonsilas palatinas, nas glândulas salivares e na musculatura oostar extraoral.  
Tireoidectomia.  
Não se evidenciam linfonodos hipermetabólicos ou com dimensões aumentadas na região cervical.


**TÓRAX**

Sinal de lobectomia superior à direita e segmentectomia superior à esquerda. Identificando-se focos metil justamediastinais e estriais fibrocalcificos.  
Persistem, inalterados, os micronódulos com densidade de partes moles com até 0,5 cm, de difícil avaliação metabólica devido às suas pequenas dimensões.  
Opacidades subpleurais no lobo inferior direito e segmento lingular inferior.  
Traqueia e brônquios principais pélvicos.  
Não há derrame pleural à direita. Derrame pleural à esquerda.  
Cotação e pericárdio sem anormalidades. Aorta torácica com calibre usual.  
Não se evidenciam linfonodos hipermetabólicos ou com dimensões aumentadas no mediastino ou nas axilas.  
Hérnia hiatal.


[ Página 2 de 3

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE - HOSPITAL SANTA RITA  
SERVIÇO DE IMAGENS MOLECULARES - PET/CT

07/05/2018




11/09/2018



## ANEXO Q

Pesquisa de mutação T790M por biópsia líquida: Positiva.

## Q-1: LAUDO-FOLHA 1

 **HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS**

São Paulo, 15 de Outubro de 2018

**Relatório Médico**

[REDACTED] com diagnóstico de Adenocarcinoma de pulmão (CID: C34) diagnosticado em Outubro de 2013.

Segue história clínica:

Paciente submetida a lobectomia superior direita aos cuidados dr Ricardo Terra.

AP: Adenocarcinoma invasivo moderadamente diferenciado. Dimensões: 1,5 x 1,3 cm. Infiltração de pleura visceral: não detectada. Margens de ressecção: livres, a mais próxima (de parênquima) distando 0,6cm da neoplasia. Invasão vascular e linfática: não detectada. Linfonodos regionais (identificados no hilo da peça): livres de comprometimento neoplásico (0/3). Linfonodo de cadeia 2 livre de comprometimento neoplásico (0/7). Linfonodo de cadeia 4 livre de comprometimento neoplásico (0/6). Linfonodo de cadeia 7 livre de comprometimento neoplásico (0/1). Linfonodo de cadeia 11 livre de comprometimento neoplásico (0/1). IHQ: P63 NEGATIVO. TTF1 POSITIVO. CK7 POSITIVO. Estadiamento: T1a N0 Mx. Teste para EGFR positivo para del éxon 19.


No seguimento em 07/2014 nódulo pulmonares pulmão esquerdo – lobectomia superior esquerda – AP: adenocarcinoma invasivo cercado de área de tumor in situ. Bem diferenciado; T:0,9 cm no componente invasivo; 1,5 cm de carcinoma in situ. Multifocal, ausência de invasão linfovascular, pleura livre, margens livres; LN hilar: 0/1/ Segmentectomia segmento 6: Adenocarcinoma in situ 1,0 cm , estendo-se às áreas de grampeamento. Demais margens livres. LNs mediastinais: cadeias 5 e 6: 0/3; Cadeia 11: 00/01; cadeia 12: 00/01.

Consulta de rotina em 11/2017 com elevação de CEA (23,8 antes era 1,7). PET-CT demonstrando aumento metabólico em áreas de espessamento tecidual justa mediastinal adjacentes a fios cirúrgicos no lobo superior esquerdo compatíveis com recidiva da doença. Além de RNM de crânio com lesão metastática: módulo corticossubcortical no parênquima occipital mesial à direita (cúneos) . Submetida à SBRT cerebral em 23/01/2018.

Iniciou tratamento sistêmico em Jan/2018 com Erlotinibe e Bevacizumabe aos cuidados do oncologista da sua cidade. Apresentando resposta objetiva inicialmente, porém seguido de

Rua Dona Adma Jafet, 91 – 01308-050 – São Paulo – SP – Tel. 55 11 3155.0200  
www.hospitalsiriolibanes.org.br

## Q-2: LAUDO-FOLHA 2




**HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS**

progressão óssea e pequeno derrame pleural esquerdo no PET-CT de 11/09/2018 (Hospital de Santa Casa) . Recomendamos realizar biópsia líquida pelo projeto PRONON, coletou amostra sanguínea dia 05/10/2018, tendo como resultado POSITIVO para a EGFR T790M, com abundância fracional de 0,2% ou 6,2 cópias de mutado em 3000 cópias de moléculas WT. A abundância fracional claramente é POSITIVA. Por esse motivo sugerimos fortemente suspender Erlotinibe e iniciar prontamente Osimertinibe 80 mg/dia. O tempo de tratamento dependerá da eficácia e da tolerância.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos necessários.

Atenciosamente,  
Dr. Artur Katz  
CRM: 41625


  
Dr. João Victor M. Alessi  
CREMESP 141341

## ANEXO R

RNM de Crânio.

Metástase cerebral estável.

### R-1: LAUDO



**HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS**

[REDACTED]

### RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO

**Contexto clínico:** Seguimento oncológico (pulmão com metástase cerebral, radiocirurgia jan/18).

**Técnica:** Exame de ressonância magnética de crânio realizado pela técnica de spin-eco pesada em T1 antes e após a administração endovenosa de contraste paramagnético (gadolinio), técnica de turbo spin-eco pesada em T2, técnica de FLAIR, técnica pesada em T2\* e técnica de difusão; com aquisição multiplanar.

**Análise:**

**Análise comparativa ao estudo progresso de 22/05/2018, não sendo observados alterações evolutivas significativas. Permanecem semelhantes os seguintes achados:**

Pequena lesão nodular corticossubcortical no parênquima occipital mesial em região de cúneo à direita, com tênue realce pelo meio de contraste, discreto halo de hipersinal adjacente (edema/gliose perilesional) associada a focos de baixo sinal nas sequências susceptibilidade magnética (produtos hemáticos), medindo cerca de 0,5 x 0,4 cm.

Imagens na calota craniana sem sinais evidentes de agressividade, localizadas na diploe da calota craniana frontal esquerda e parietal direita, com sinal elevado em T2 e iso/hipossinal em T1, eventualmente podendo representar hemangioma, embora não exclusivo. A lesão parietal direita apresenta conteúdo adiposo.

Pequena telangiectasia capilar na ponte. Pequena anomalia do desenvolvimento venoso na porção posterior da ínsula esquerda (giros longos).

Raros focos de hipersinal em T2/FLAIR esparsos pela substância branca periventricular, sem restrição ou efeito expansivo.

Restante do parênquima encefálico de morfologia e características de sinal conservadas.



Sistema ventricular de aspecto, dimensões e sinal normais.


Cisternas basais, fissuras encefálicas e sulcos corticais de aspecto normal.

**Aprovado por: Dr.(a) Maria da Graça Moraes Martin - CRM/SP 90838**

Versão do laudo: v.1  
Laudo Validado

São Paulo - Unidade Bela Vista - Telefone +55 (11) 3394-0200 - Responsável Técnico: Dr. Antonio Eduardo Antonietto Junior CRM/SP 42405

 portalpaciente.hsl.org.br
 www.hsl.org.br



Página 1 de 1

R-2: IMAGEM 1




**ANEXO S**

Pet-TC oncológico de corpo inteiro.

Aumento significativo de lesão óssea metastática em osso íliaco.

**S-1: LAUDO**

 **SANTA CASA**  
CENTRO DE DIAGNÓSTICO  
POR IMAGEM

**LAUDO DE EXAME**

**CÓDIGO: 762683**  
**DATA: 03/12/2018**


**PET/CT ONCOLÓGICO**

**INFORMAÇÃO CLÍNICA**


Neoplasia pulmonar submetida a lobectomia superior direita em 2013. R essecção de me  
Reestadiamento.

**SUMÁRIO**

A correlação com estudo anterior de 11/9/2018 mostra surgimento de pequenos focos hipermetabólicos em subcutâneo junto ao zigomático esquerdo e infraorbitário direito. Persiste foco junto ao zigomático direito. Aumento significativo da extensão e intensidade de captação da lesão no íliaco esquerdo, devendo ser considerado a possibilidade de processo secundário.



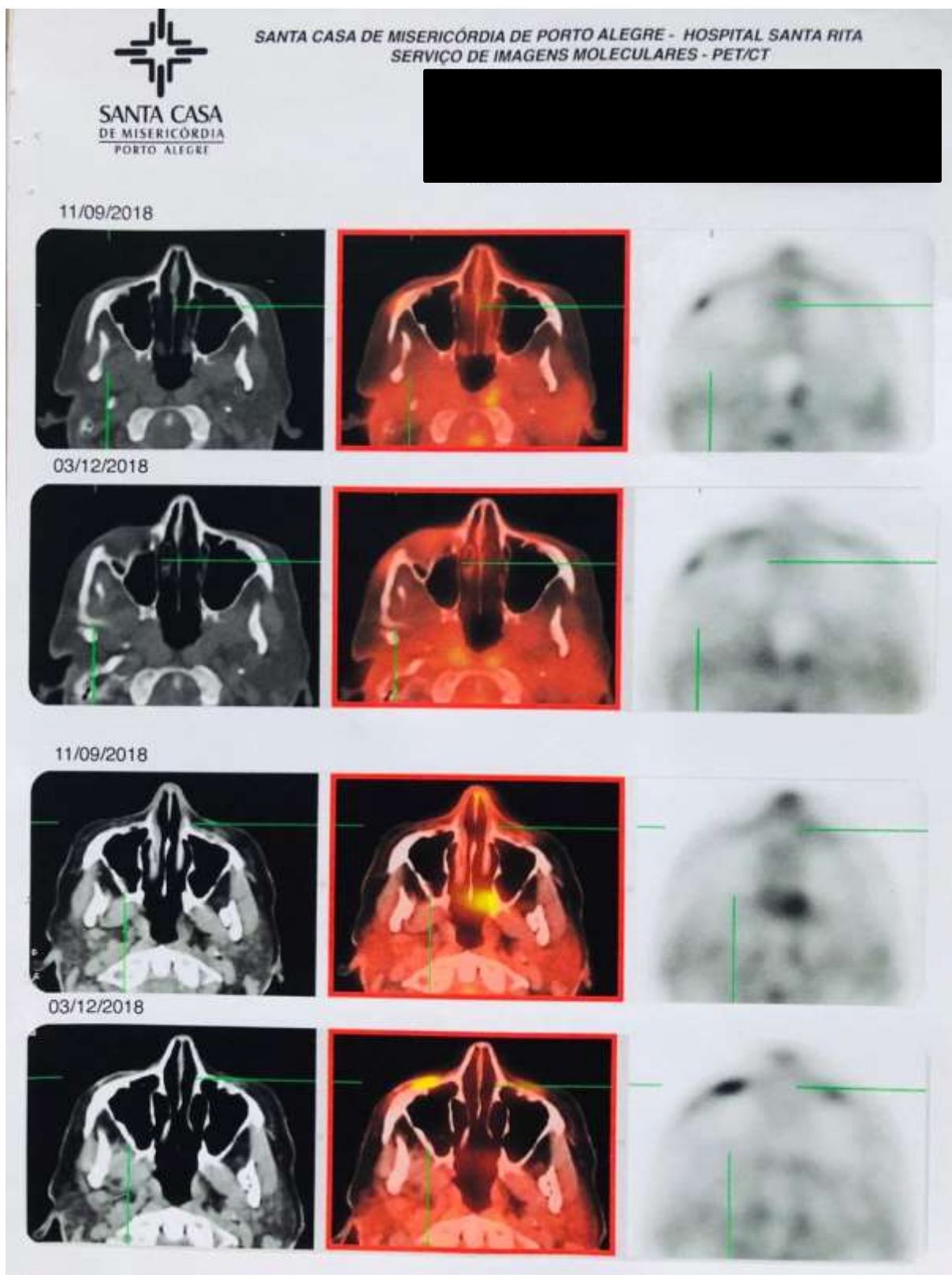
Laudado por Dr. Neivo da Silva Junior  
CRMRS - 23498



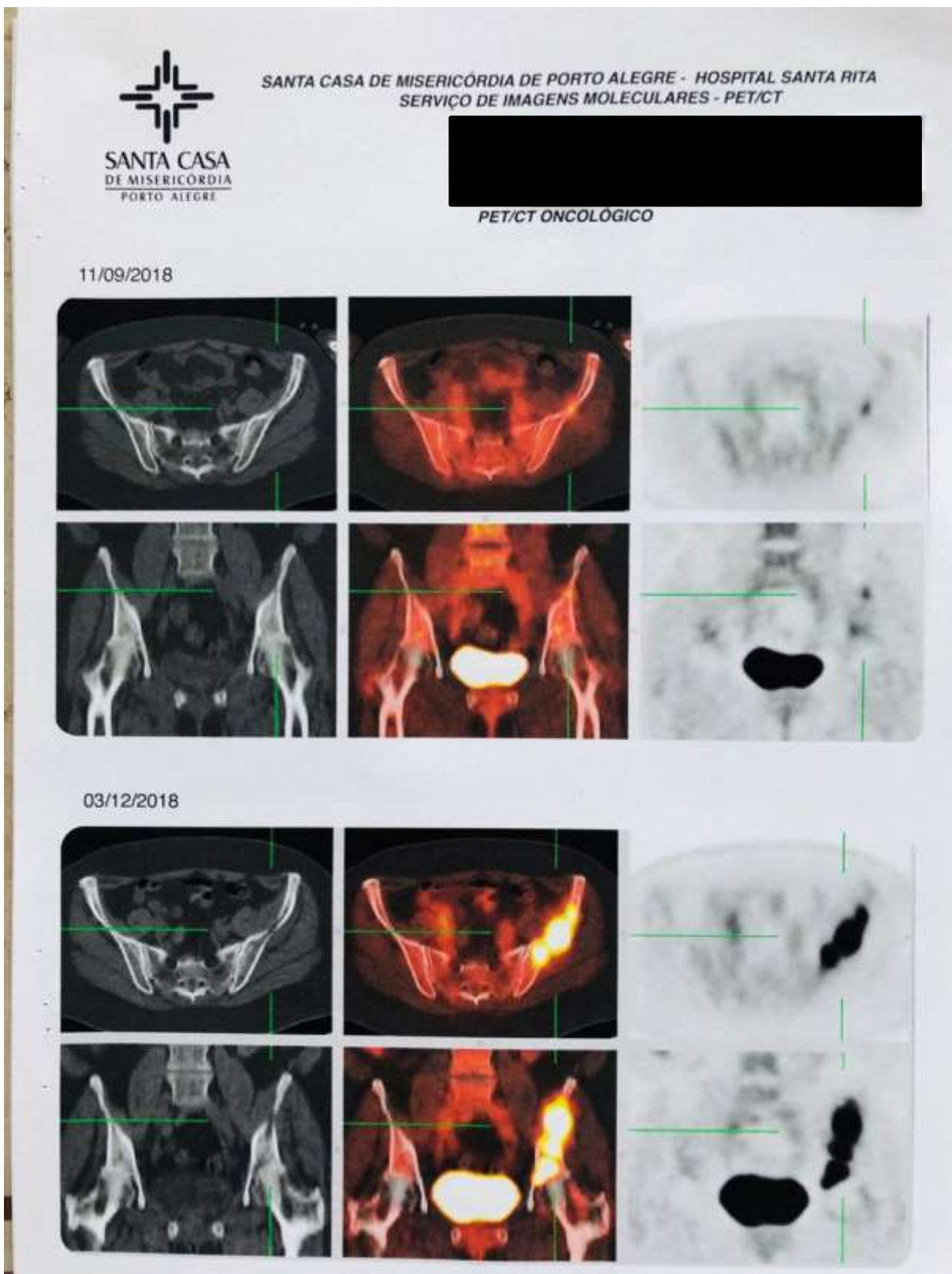
Revisado por Dr. Carlos Eduardo Anselmi  
CRMRS - 26554

[ Página 1 de 3 ]

S-2: IMAGEM 1

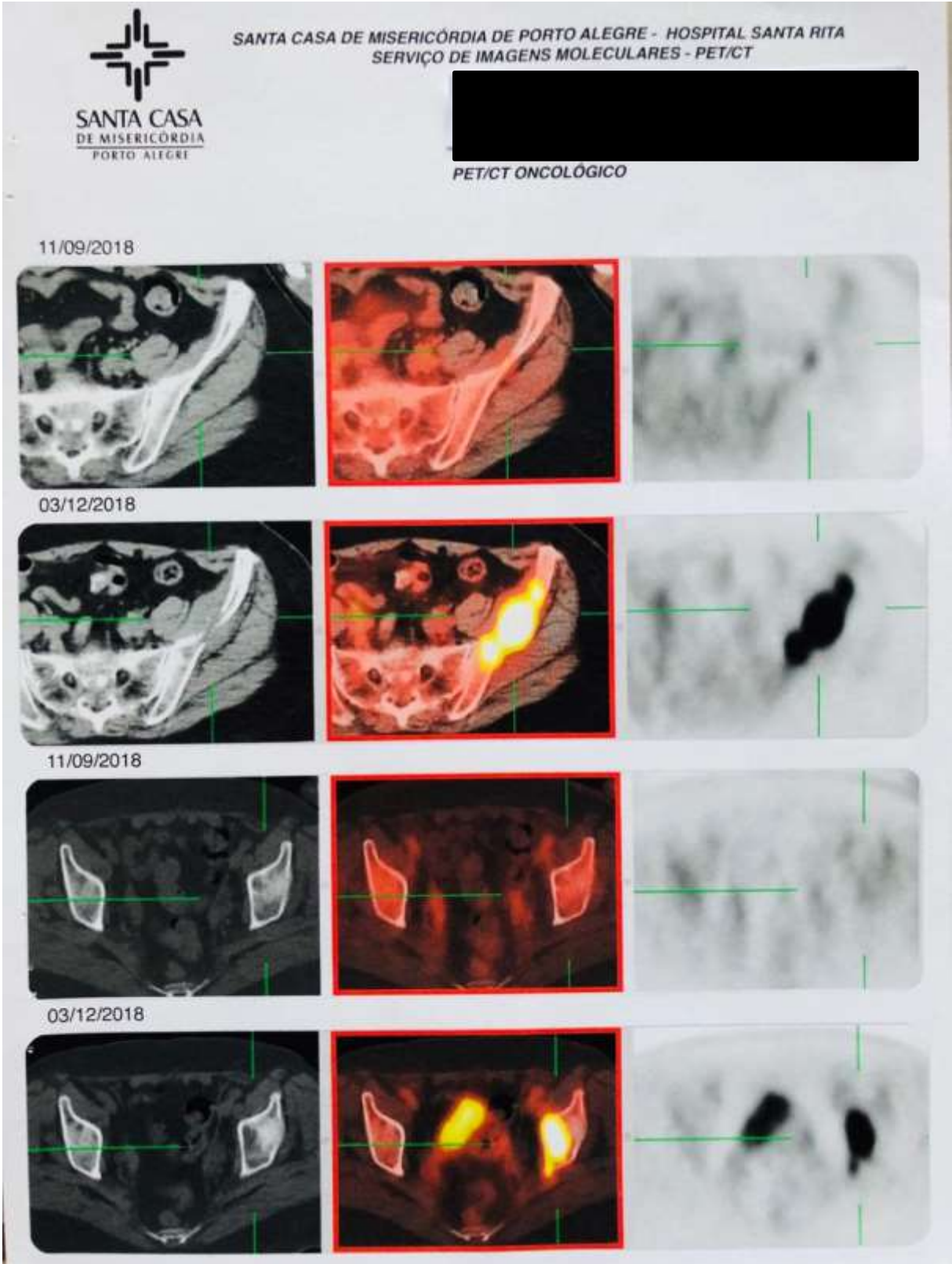


S-3: IMAGEM 2

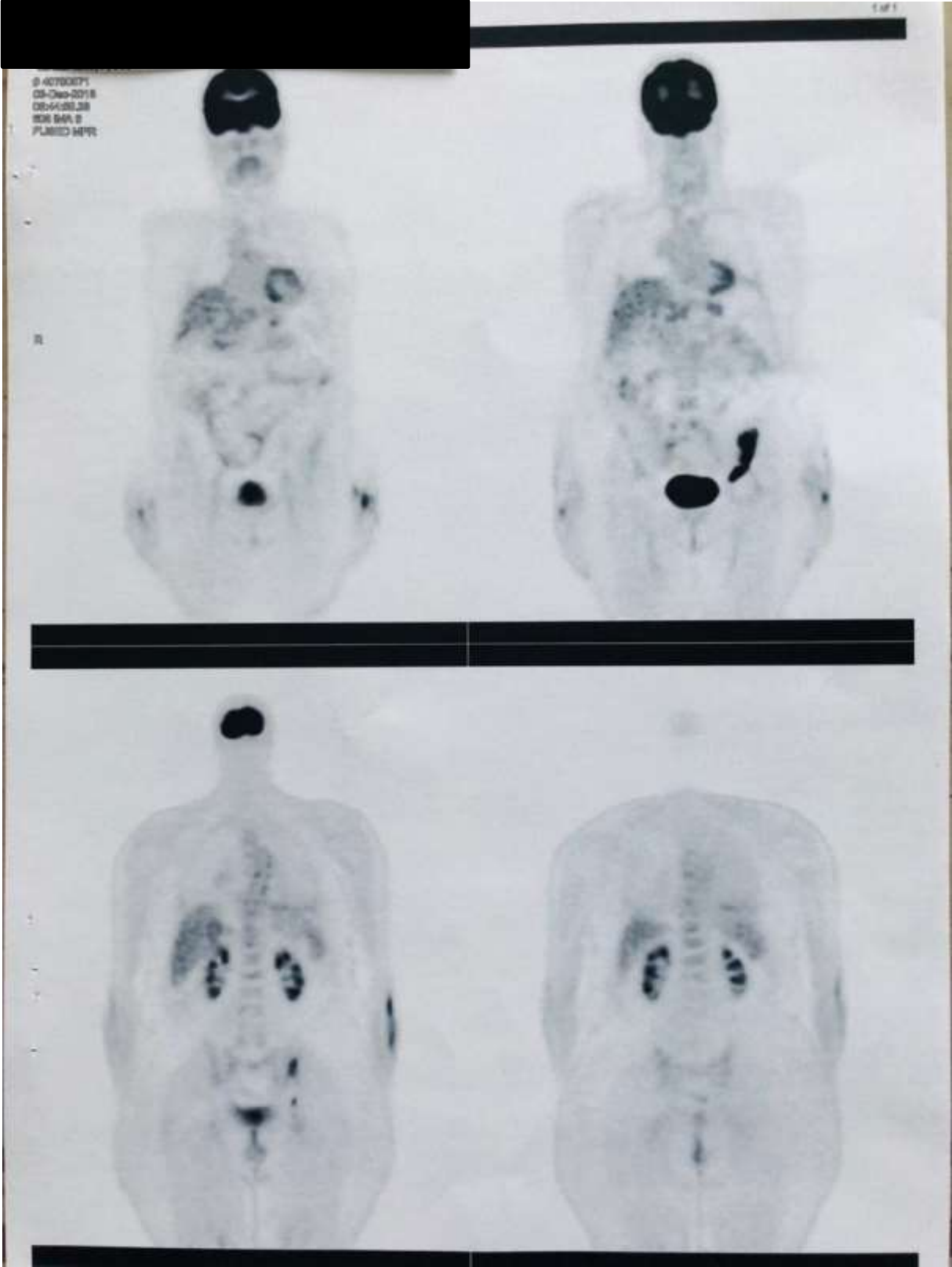




S-4: IMAGEM 3



S-4: IMAGEM 3



## APÊNDICE A

### Autorização do Responsável pela Instituição

#### Local da coleta de dados, para o desenvolvimento da pesquisa

**AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA INSTITUIÇÃO  
(CLÍNICA ONCOCENTRO- SM) PARA DESENVOLVIMENTO DE PROJETO E DE  
TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO (TFG) DO CURSO DE MEDICINA**

**Título do Projeto referente ao Trabalho Final de Graduação (TFG):**

CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC), SUBTIPO ADENOCARCINOMA, ESTADIO IA COM PROGRESSÃO PARA ESTADIO IV, EGFR MUTADO, COM MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790M E AUSÊNCIA DE EXPRESSÃO DE PD-L1: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.

**Trabalho Final de Graduação (TFG) do Curso de Medicina- UFN da Acadêmica:**

Carollina Danezi Felin

**Pesquisador responsável:**

Prof. Orientador Dr Júlio Sarturi.

Acadêmica do curso de Medicina: Carollina Danezi Felin

**Instituição:** Universidade Franciscana/ UFN

**Local da coleta de dados:** Clínica Oncocentro, situada à rua José Bonifácio 2355, salas 1101 a 1106, centro, Santa Maria- RS, CEP 97015-450.

Autorizo os pesquisadores responsáveis acima citados a acessarem o arquivo de prontuário dos pacientes oncológicos da Clínica de Oncologia- Oncocentro- SM, da qual sou sócio proprietário e responsável técnico. As informações coletadas deverão ser utilizadas unicamente e exclusivamente para execução do presente projeto e somente poderão ser divulgadas de forma anônima. Todos os dados serão mantidos na Clínica Oncocentro, situada à rua José Bonifácio 2355, salas 1101 a 1106, centro, Santa Maria- RS, CEP 97015-450. Essa avaliação e revisão de prontuários tem como meta revisar um caso de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), subtipo adenocarcinoma, estadio IA com progressão para estadio IV, EGFR mutado, com mutação de resistência T790 e ausência de expressão de PD-L1 e assim proporcionar o desenvolvimento desse projeto e Trabalho de Conclusão de Curso (TFG) da acadêmica do curso de medicina da UFN, Carollina Danezi Felin, orientada pelo Professor Dr Júlio Sarturi. O estudo respeitará as normas e os seguintes termos: A- Confidencialidade anexado ao projeto, assinado pelos pesquisadores, B- Termo de autorização para uso de dados do prontuário assinado pelo esposo da paciente, uma vez que ela já faleceu.

Santa Maria, 20 de abril de 2019.




---

Dr. Carlos Roberto Felin- CREMERS 9751  
Médico Oncologista- Doutorado em Genética e Toxicologia Aplicada  
Sócio e Diretor Responsável Técnico da Clínica Oncocentro- SM

DR. CARLOS ROBERTO FELIN  
ONCOLOGIA  
CRM - RS 9751

## APÊNDICE B

### Termo de Confidencialidade

#### TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

**Título do Projeto referente ao Trabalho Final de Graduação (TFG) do Curso de Medicina- UFN:**

CARCINOMA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC), SUBTIPO ADENOCARCINOMA, ESTADIO IA COM PROGRESSÃO PARA ESTADIO IV, EGFR MUTADO, COM MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA T790M E AUSÊNCIA DE EXPRESSÃO DE PD-L1: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.

**Trabalho Final de Graduação (TFG) do Curso de Medicina- UFN da Acadêmica:**

Carollina Danezi Felin

**Pesquisador responsável:**

Prof. Orientador Dr Júlio Sarturi.

Acadêmica do curso de Medicina: Carollina Danezi Felin

**Telefone para contato:** (55) 991683088 (Carollina Danezi Felin)

**Instituição:** Universidade Franciscana/ UFN

**Local da coleta de dados:** Clínica Oncocentro, situada à rua José Bonifácio 2355, salas 1101 a 1106, centro, Santa Maria- RS, CEP 97015-450.

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade da paciente cujos dados serão coletados em prontuários. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na Clínica Oncocentro, situada à rua José Bonifácio 2355, salas 1101 a 1106, centro, Santa Maria- RS, CEP 97015-450, por um período de dez anos, sob a responsabilidade da acadêmica do curso de medicina da UFN Carollina Danezi Felin, após esse período os dados serão destruídos.

  
 Prof. Orientador TFG Dr Júlio Sarturi.

  
 Acadêmica/ Medicina-UFN: Carollina Danezi Felin

Dr. Júlio Sarturi  
 FARMACIA  
 CREDENCIADO 1.0082

## APÊNDICE C

### Termo de Autorização para Uso de Dados do Prontuário

#### Termo de Autorização para uso de dados do Prontuário

O Sr. José Ronan Garcia, esposo da paciente Beatriz Garcia, está sendo consultado (a) no sentido de autorizar a utilização de dados clínicos, laboratoriais, moleculares, anatomopatológicos, imunoistoquímicos, exames de imagem, do caso clínico/cirúrgico e documentação radiológica que se encontram no prontuário da sua esposa, já falecida, para apresentação do mesmo em Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TFG) em Medicina da Universidade Franciscana, como "Relato de caso e Revisão da literatura". Nosso objetivo é discutir as características desta patologia em meio científico, em função das particularidades de apresentação de sua doença e metodologia de diagnóstico. A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pela equipe multiprofissional e pesquisadores. Os pesquisadores irão tratar a identidade da paciente com absoluto sigilo. O relato do caso estará à sua disposição quando finalizado. O nome da paciente ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Não haverá identificação em nenhuma publicação. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao (a) senhor.

Eu, José Ronan Nunes Garcia, portador (a) do documento de Identidade 2005026703-58-83 fui informado (a) a respeito do objetivo deste estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações. Declaro que autorizo a utilização de dados clínico-laboratoriais do prontuário da minha esposa, falecida. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Santa Maria, 20 de abril de 2019.

José Ronan Nunes Garcia  
 José Ronan Garcia/Familiar da Paciente

Dr. Júlio Sarturi  
 Dr. Júlio Sarturi/ Professor Orientador/ Curso Medicina-UFN

Carollina Daniele Felin  
 Acadêmica Carollina Daniele Felin/ Aluna Curso Medicina-UFN

Dr. Julio Sarturi  
 PNEUMOLOGIA  
 RESIDUO 13003