



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia Clínica**

VEIDY JOÃO PEDRO RIBEIRO

**ADENOCARCINOMA DO PULMÃO COM METÁSTASE CEREBRAL:
RELATO DE CASO**

**Rio de Janeiro
2023**

VEIDY JOÃO PEDRO RIBEIRO

**ADENOCARCINOMA DO PULMÃO COM METÁSTASE CEREBRAL:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Oncologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima
Araújo

Revisão: Prof. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

R484Ribeiro, Veidy João Pedro.

Adenocarcinoma do pulmão com metástase cerebral: relato de caso / Veidy João Pedro
Ribeiro. – Rio de Janeiro, 2023.
29 f.: il..

Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em
Oncologia Clínica, Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientador (a): Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araújo.

Revisor (a): Profa. Dra. Shirley Burburan

1. Adenocarcinoma. 2. Hiperplasia. 3. Metástase. I. Araújo, Luiz Henrique de Lima
(Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Título.

CDD 616.99477

VEIDY JOÃO PEDRO RIBEIRO

**ADENOCARCINOMA DO PULMÃO COM METÁSTASE CEREBRAL:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes
Fellow em Oncologia Clínica

Aprovado em: ____ de _____ de 2023.

Banca examinadora:

(Orientador)

(Avaliador)

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todos que, de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho. Destaco, em especial, a essencial participação de algumas dessas pessoas:

a) aos meus pais, Daniel e Teresa, e minha amada esposa Sofia, que sempre me apoiaram incondicionalmente em qualquer caminhada;

b) ao meu professor Dr. Luiz Henriques de Lima Araújo, cuja orientação, discussões, sugestões e ensinamentos foram fundamentais para o êxito do trabalho;

c) ao meu colega João Victor pelas discussões pertinentes;

d) ao paciente fruto de admiração e força inspiradora para elaboração deste relato de caso.

RESUMO

RIBEIRO, Veidy João Pedro. **Adenocarcinoma do pulmão com metástase cerebral**: Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia Clínica) - Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

O adenocarcinoma (ADC), é o subtipo mais habitual de câncer de pulmão e atualmente é apontado como a neoplasia maligna com maior mortalidade. As hipóteses baseadas na origem do ADC constituem um contínuo evolutivo, do qual a hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) constitui o estágio inicial da doença. Por conseguinte, inicia o acúmulo crescente de genético maligno, onde HAA evolui linearmente para adenocarcinoma *in situ* (AIS), adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA), e finalmente, para o estágio de ADC invasivo escamoso. No entanto, o início genético e molecular associado ao marco e progressão de cada fase histológica permanecem obscuros. Este trabalho envolve o relato de caso de um paciente atendido no INCA com adenocarcinoma pulmonar com metástase cerebral. Todo estudo foi circunscrito ao relato de caso de paciente com adenocarcinoma (ADC) com metástase cerebral atendido no Instituto Nacional do Câncer (INCA) para tratamento e acompanhamento da evolução neoplásica durante e após imunoterapia com atezolizumabe.

Palavras-chave: adenocarcinoma pulmonar; hiperplasia; metástase.

ABSTRACT

RIBEIRO, Veidy João Pedro. **Lung Adenocarcinoma with brain metastasis**: Final paper (Fellowship in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Adenocarcinoma (ADC) is the most common subtype of lung cancer and is currently identified as the malignant neoplasm with the highest mortality. The hypotheses based on the origin of ADC constitute an evolutionary continuum, of which atypical adenomatous hyperplasia (AH) constitutes the initial stage of the disease. Next, the increasing accumulation of malignant genetics begins, where HAA evolves linearly to adenocarcinoma in situ (AIS), minimally invasive adenocarcinoma (MIA), and finally, to the squamous invasive ADC stage. However, the genetic and molecular onset associated with the milestone and progression of each histological phase remains unclear. This work involves the case report of a patient treated at INCA with lung adenocarcinoma with brain metastasis. The entire study was limited to the case report of a patient with adenocarcinoma (ADC) with brain metastasis treated at the National Cancer Institute (INCA) for treatment and monitoring of neoplastic evolution during and after immunotherapy with atezolizumab.

Keywords: pulmonary adenocarcinoma; hyperplasia; metastases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – RNM do crânio com metástase cerebral.....	12
Figura 2 – TC do Tórax com lesão pulmonar.....	13
Figura 4 – TC do Tórax após 6 semanas tratamento com atezolizumabe.....	14

LISTA DE ABREVIATURAS

ACI	Adenocarcinoma invasivo
ACMI	Adenocarcinoma minimamente invasivo
ADC	Adenocarcinoma
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
CCE	Carcinoma de células escamosas
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
CPPC	Câncer de pulmão de células pequenas
HAA	Hiperplasia adenomatosa atípica
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS	4
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	6
3.1	<i>DEFINIÇÃO DE ADN E CLASSIFICAÇÃO CONFORME A OMS 2015</i>	6
3.2	<i>A CARCINOGENESE DO ADC E O EFEITO DE CAMPO</i>	7
3.3	<i>HETEROGENEIDADE DAS LESÕES PRECURSORAS E DO CARCINOMA PULMONAR</i>	8
4	RELATO DE CASO	10
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
6	CONCLUSÃO	17
	REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

Com base em dados epidemiológicos dos principais estudos relevantes para o tema, até recentemente a maioria das fontes listavam o câncer de pulmão como a neoplasia maligna mais comum em todo o mundo. No entanto, de acordo com dados informados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), no ano de 2021 em fevereiro, indicaram que o câncer de mama superou o câncer de pulmão, como a neoplasia de maior malignidade em todo o mundo, com incidência percentual de 11,7%, em relação às neoplasias diagnosticadas em 2020 (IARC-WHO, 2021).

A despeito das mudanças na incidência, a importância epidemiológica da neoplasia de pulmão, é que ele continua sendo a neoplasia com maior taxa de mortalidade no mundo e no Brasil (Araújo *et al.*, 2018; Nan *et al.*, 2017).

De acordo com o INCA, se aguarda anualmente cerca de 17.760 novos casos de câncer de pulmão em homens e, 12.440 novos casos de câncer de pulmão em mulheres a cada ano, para o triênio de 2020 a 2022, uma estatística que é comparável aos EUA, contrastando com a *American Cancer Society*, que estimou 116.750 novos casos da mesma neoplasia em homens e, 105.770 em mulheres nos Estados Unidos somente em 2010 (Melo, 2011; INCA, 2020).

Essa comparação não indica uma baixa incidência dessa malignidade na população brasileira, mas sim um grave déficit diagnóstico e de registro.

Somada a sua importância epidemiológica, há a necessidade de compreender a heterogeneidade do câncer de pulmão, termo que inclui uma ampla variedade de malignidades com características distintas, desde o arranjo histológico até alterações genéticas e moleculares, que por sua vez afetam diferentes aspectos clínicos e resultados terapêuticos.

Inicialmente, foi dividido em dois grupos principais: câncer de pulmão de células pequenas (CPPC), e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), sendo as últimas mais comuns, responsável por 80% dos casos (Melo, 2011).

No que diz respeito às CPNPC, igualmente é um grupo internamente heterogêneo, que engloba diferentes tumores, onde o carcinoma de células escamosas (CCE) é o mais proeminente, assim como o adenocarcinoma (ADC).

No que diz respeito à epidemiologia, o adenocarcinoma é o principal subtipo que tange aos achados histológicos de CPNCP mundialmente. Assim, o adenocarcinoma é o principal tipo histológico de câncer de pulmão (Sivakumar *et al.*, 2017).

No entanto, no Brasil, há achados epidemiológicos inconsistentes em relação ao tipo histológico principal, ou seja, sendo CCE ou ADN (Araújo, 2018).

Especialmente na última década, particularmente na área da oncologia, a aplicação da medicina tem se baseado cada vez mais em informações sobre o background molecular e genético de cada doença. Para o câncer de pulmão, essa mudança é facilmente compreendida pelo uso crescente de técnicas imunohistoquímicas, perfis genéticos e terapia direcionada como pontos centrais do tratamento do tumor (Liu *et al.*, 2021).

O panorama genético e molecular das entidades tumorais é, portanto, um vasto e progressivo campo de investigação centrado não só na identificação de doenças, mas também na compreensão das suas origens, ou seja, na compreensão dos mecanismos genéticos e moleculares que favorecem o aparecimento de cada tumor.

Na neoplasia de pulmão, o estágio de transformação neoplásica, predominantemente de CCE está bem documentado, porém, não é o caso do ADN, cuja etiologia é pouco conhecida e não se sabe quase nada sobre suas possíveis lesões precursoras: Hiperplasia Adenomatosa Atípica (HAA) (Xu *et al.*, 2017).

A principal teoria da origem do adenocarcinoma pulmonar é através da progressão histológica, começando com hiperplasia adenomatosa atípica, que progride para adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma minimamente invasivo (ACMI) e, finalmente, adenocarcinoma invasivo (ACI), com ênfase no adenocarcinoma padrão, usualmente lepidico (Inamura, 2018; Wu *et al.*, 2021).

Assim sendo, o entendimento da origem da hiperplasia adenomatosa atípica, primeiro passo para o desenvolvimento do adenocarcinoma, principal tipo histológico de câncer de pulmão, poderia servir de base para orientar possíveis terapias direcionadas, com ênfase na quimioterapia ou em medidas profiláticas de imunização, ainda na fase inicial do adenocarcinoma.

O objetivo do presente trabalho é uma revisão narrativa da literatura sobre os principais aspectos da patogênese da Hiperplasia Adenomatosa Atípica (HAA) de pulmão, e sua relevância para o desenvolvimento do adenocarcinoma pulmonar, com

a descrição paralela de relato de caso de paciente atendido no Instituto Nacional de Câncer (INCA), com diagnóstico de adenocarcinoma do pulmão com metástase cerebral.

Nesse sentido, foi realizada discussão dos dados coletados, com posterior discussão com base na literatura específica da área. Para tanto, foram solicitados e concedidos parecer e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de relato de caso de um paciente com o diagnóstico adenocarcinoma do pulmão com metástase cerebral, atendido inicialmente em novembro de 2016 na Enfermaria do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Unidade I, na cidade do Rio de Janeiro.

Salienta-se que os dados foram obtidos a partir de anamnese, exame físico e avaliação de prontuário. Além disso, foram coletadas informações referentes às características sociodemográficas e do tratamento oferecido, tais como: sexo, idade, estado civil, presença de metástase, tratamentos oferecidos, complicações relacionadas ao desfecho após tratamento, sendo esse item caracterizado por estabilização do crescimento tumoral.

Nesse sentido, foi realizada discussão dos dados coletados, com posterior discussão com base na literatura específica da área. Para tanto, foram solicitados e concedidos parecer e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Para elaborar o trabalho de triagem do referencial teórico, foi realizada uma busca no banco de dados da PUBMED usando os Descritores "Hiperplasia", "Adenocarcinoma Pulmonar", "Neoplasia" e "Metástase Cerebral", condizentes com o tema. Além disso, foi utilizado um filtro de datas, limitando as publicações dos últimos 10 anos, de modo foram exibidos 96 artigos.

Foram pesquisados os títulos dos artigos e selecionados 51 resumos de leitura, destes, apenas um artigo completo não foi encontrado e, portanto, foi excluído. Após a leitura, 30 artigos atenderam à proposta e, após a leitura de todos, foram utilizados 18 para escrever a parte bibliográfica revisional.

Dez trabalhos adicionais foram introduzidos neste trabalho para composição do referencial teórico, e relevância científica para o tema proposto. As obras selecionadas compõem a bibliografia desta revisão narrativa para corroborar com o relato de caso

Salienta-se que os dados obtidos para o relato foram a partir de anamnese, exame físico, avaliação de prontuário, e exames complementares. Além disso, foram coletadas informações referentes às características sociodemográficas e do tratamento oferecido, tais como: sexo, idade, estado civil, presença de metástase,

tratamentos oferecidos, complicações relacionadas ao tratamento e desfecho após tratamento, sendo esse item caracterizado por controle da lesão

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DEFINIÇÃO DE ADC E CLASSIFICAÇÃO CONFORME A OMS 2015

A Hiperplasia Adenomatosa Atípica (HAA) é caracterizada com alterações de pequeno tamanho (geralmente 0,5 cm ou menos), localizadas, compostas por pneumócitos tipo II e/ou proliferações de células de clara, com atipia leve a moderada, cuja a distribuição consiste em uma única camada de células de revestimento as paredes dos alvéolos e, ocasionalmente, bronquíolos; as células têm formas variáveis, com formas redondas, cúbicas ou colunares baixas, com espaços facilmente observáveis (em gaps) (Travis et al., 2011; Nguyen et al., 2019), entre as células; em outras palavras, AHA tende a ocorrer na periferia do pulmão, principalmente em a área parapleurial (Inamura, 2018).

Em geral, a transição do HAA para o tecido pulmonar próximo é repentino, sendo a diferença entre o tecido são é evidente, onde o tecido pulmonar sadio não apresenta populações celulares atípicas, no qual não se verifica alterações em seu interstício, espessamento das paredes alveolares, que são geralmente encontrados em portadores de HAA, o que é causado pelo aumento de colágeno (Inamura, 2018).

A HAA pode apresentar vários graus de alterações atípicas, como núcleos aumentados, redondos a ovais com hiper Cromasia e nucléolos proeminentes, bem como frequentes inclusões intranucleares e multimembranares, celularidade heterogênea e desorganização arquitetônica. No entanto, a classificação por grau de atipia, ou seja, se o AHA é baixo, intermediário ou alto, não é recomendada (Travis et al., 2011). Com efeito, um dos maiores desafios, além da definição de hiperplasia adenomatosa atípica, é seu diagnóstico diferencial com segurança. Não há critérios e recomendações claras para classificar a atipia, então distinguir HAA com atipia forte de adenocarcinoma in situ (AIS), ou mesmo de um componente lipídico de adenocarcinoma bem diferenciado pode ser tecnicamente difícil (Travis et al., 2011; Nguyen et al., 2019).

Vale ressaltar que, em geral, a AIS é uma lesão maior, geralmente maior que 0,5 mm, com atipias mais intensas, celularidade aumentada, maior contato célula a célula (sem gaps), e até mesmo agregados celulares sobrepostos e em camadas. No entanto, a transição para o tecido pulmonar normal foi tão rápida quanto com HAA.

Destaca-se que se verifica diagnóstico diferencial de hiperplasia reativa de células pulmonares, onde a hiperplasia é secundária, com inflamação ou fibrose parenquimatosa (reativa), onde muitas vezes não se encontra HAA (Inamura, 2018).

Desde 1999, a classificação da OMS considera a hiperplasia adenomatosa como uma lesão pré-invasiva do adenocarcinoma pulmonar (ADC), e mais recentemente, em 2015, corrobora como o adenocarcinoma in situ (AIS) sendo uma lesão pré-invasiva confirmada (Travis, 2015).

Essa mudança reforça a hipótese do contínuo evolutivo para a origem dos ADCs. As primeiras alterações causadoras de câncer no tecido pulmonar eventualmente levam à hiperplasia adenomatosa atípica; a gênese para esse câncer.

Então, gradativamente, haverá um ganho gradual de pró-malignidade em que HAA evoluirá para AIS, que, após chegar aos marcos necessários de invasão, se converte em adenocarcinoma minimamente invasivo (ACMI) e, finalmente em ADC totalmente instalado (Chalela et al., 2017).

A definição própria de ACMI é relativamente recente, pois foi agregado à classificação da OMS de 2015 e, a partir do momento em que constitui formalmente mais uma etapa do processo, também fortalece a suposição de uma contínua origem para o ADC, desde que inicia mais essa fase (Travis, 2015).

Embora a OMS reconheça a HAA como uma lesão pré-invasiva e receba a ideia de alterações progressivas culminando em um evento terminal (ADC), ainda faltam informações sobre as vias genéticas e moleculares que guiam tal evolução, a hipótese do contínuo e evolutivo sendo aceito, mas seus marcos não são claros. É claro que muitas incertezas e contradições ainda persistem sobre o assunto.

3.2 A CARCINOGENESE DO ADC E O EFEITO DE CAMPO

O efeito de campo ou carcinogênese de campo, diz respeito a áreas do epitélio pulmonar que, apesar de sua aparência histológica normal, tornaram-se alteradas ou anormais em nível molecular, podendo até constituir o primeiro passo na tumorigênese, como o evento de início (*trigger*: gatilho), com o desenvolvimento e progressão da DAC pulmonar (Chalela et al., 2017; Krysan et al., 2019; Zhang et al., 2020).

Os efeitos de campo iniciam-se em tecidos expostos cronicamente a compostos cancerígenos e, logicamente, também àqueles com outros fatores como

predisposição genética. Entre eles, principalmente pelo acúmulo de mutações de condução, surgirá em um estágio inicial um grupo de células clonais, cuja progressão será mediada por alterações genéticas e epigenéticas, deslocando e deslocando células epiteliais pulmonares típicas (Zhang *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2015). Como consequência, este campo apresentará lesões precursoras, como a hiperplasia adenomatosa pulmonar atípica. No entanto, alguns dados dificultam o entendimento da origem do ADC.

Estudos demonstram por exemplo, que o epitélio pulmonar normal adjacente às lesões pode já conter mutações condutoras (*driver genes*), aumentando a compreensão do efector ou da carcinogênese de campo (Krysan *et al.*, 2019), não somente nos eventos de mutação, mas também regiões de desequilíbrio alélico e eventos cromossômicos, como perda dos braços 19p e 19q, ganho de 18q, etc. (Sivakumar *et al.*, 2017).

No entanto, esses dados não são consistentes, considerando que alguns trabalhos não encontraram essa mutação em seu sequenciamento genético (Krysan *et al.*, 2019). Portanto, os resultados não homogêneos, dificultam a análise do tema. Além disso, existem algumas dificuldades no desenvolvimento metodológico do trabalho.

3.3 HETEROGENEIDADE DE LESÕES PRECURSORAS E DO CARCINOMA PULMONAR

Dados seus diversos padrões histológicos, o adenocarcinoma de pulmão, como doença heterogênea, consolidou de alguma forma o entendimento da ADC, e com o aprofundamento da imunohistoquímica e da tecnologia de sequenciamento de genes, observou-se crescimento exponencial da heterogeneidade ao analisar o panorama molecular.

Por exemplo, a classificação da OMS de 2015 inclui os seguintes subtipos histológicos de adenocarcinoma: ADC sólido, ADC escamoso, ADC colóide, ADC acinar, ADC intestinal, ADC papilar, ADC micropapilar, ADC mucinoso infiltrante (ADC invasivo misto infiltrante mucinoso e não mucinoso), ADC fetal, ADC minimamente invasivo (mucinoso e não mucinoso) e, finalmente, lesões pré-invasivas (ACS mucinoso, ACS não mucinoso, HAA) (Travis *et al.*, 2015).

Portanto, é coerente considerar que a probabilidade de adenocarcinomas que diferem de várias maneiras compartilhem sua origem com uma entidade precursora

única e homogênea é baixa. Portanto, deve-se usar a ideia de heterogeneidade nas lesões precursoras, incluindo a hiperplasia adenomatosa atípica.

Por exemplo, o conceito de HAA como lesão pré-invasiva heterogênea foi apoiado por um estudo que analisou lesões de pacientes com apresentação concomitante de ADC e HAA, AIS ou ACMI por sequenciamento multirregional de todo o exoma (Ahn et al., 2020).

Ao estudar o padrão de assinatura da mutação, verificou-se que um dos pacientes apresentava lesões hiperplásicas adenomatosas atípicas discordantes; uma das lesões predominavam mutações C:G > A:T, enquanto que nas outras duas lesões predominava C:G > T:A e diferentes outras variações. Portanto, o estudo constatou que a constituição clonal pode ter sido diferente, não única, ainda estágio pré-neoplásico (Ahn *et al.*, 2020).

E nessa percepção, é possível entender essa heterogeneidade ao longo do *continuum* evolutivo de HAA, AIS, ACMI e ADC. Estudos na análise de perfis de substituição de nucleotídeo único (SNV - *single nucleotide variation*) nas amostras de ADC, ACMI, AIS e HAA de nódulos pulmonares removidos, as variações observadas nos perfis de SNV foram significativas e variaram entre diferentes estágios histológicos e também entre amostras do mesmo estágio (Hu *et al.*, 2019).

4 RELATO DE CASO

Paciente de 63 anos, do sexo masculino, caucasiano, sem comorbidades, que foi transferido para o Instituto Nacional de Câncer com relato de diminuição de força muscular em perna e braço esquerdo (Força Grau 1).

No exame físico inicial apresentava exame cardiológico, pulmonar e abdominal sem alterações, corado, afebril, lúcida e orientado, cooperativo, sem alterações de pares cranianos ou sensibilidade, força motora preservada em hemicorpo direito e diminuída no hemicorpo esquerdo (grau I)

Foi inicialmente submetido a ressonância do crânio e tomografias tórax/abdome/pelve, cintilografia óssea bem como extenso exame laboratorial, complementado após os primeiros resultados.

No laudo dos exames de imagem havia uma lesão nodular captante de contraste, situada na transição frontoparietal direita, circundada por edema vasogênico, medindo 0,9 cm (lesão não alvo), determinando apagamento dos sulcos corticais adjacentes, compatível com implante secundário. No pulmão observou-se volumosa massa, de limites parcialmente definidos, com densidade de partes moles e realce heterogêneo pelo meio de contraste, comprometendo todos os segmentos ápico-posterior e anterior do lobo superior esquerdo, estendendo se da superfície pleural parietal à mediastinal, envolvendo o hilo pulmonar deste lado, com estenose do brônquio lobar e mantendo íntimo contato com a croça aórtica, bem como com a artéria e veia pulmonar ipsilaterais (lesão não alvo).

Observou-se ainda, lesões nodulares, com densidade de partes moles, com dimensões variadas e distribuídas aleatoriamente no parênquima pulmonar mais numerosas à esquerda, compatíveis com implantes secundários.

As escolhidas como alvo medem 2,0 cm no segmento lingular inferior, e 1,6 cm no segmento basal posterior do lobo inferior do pulmão direito.

Discretos sinais de enfisema parasseptal no ápice do pulmão direito, traqueia, brônquios de fonte de calibre e trajeto normais, e pequeno derrame pleural cissural à esquerda. Linfonomegalias nas cadeias mediastinais. As escolhidas como alvo medem 2,6 cm, e 2,4 cm nas cadeias paratraqueais inferior e superior, respectivamente.

Na análise laboratorial inicial, foram incluídas, bioquímica, hemograma completo, enzimas hepáticas, bilirrubinas totais e frações, creatinina, cálcio sérico e sorologias para hepatites virais B e C, e ainda exame de HIV. Nos resultados dos supracitados exames não houve alteração de realce.

Foi solicitada biópsia pulmonar transtorácica em novembro de 2016, sendo o resultado positivo para adenocarcinoma pulmonar G1; positividade para p63, ck7, TT1 e napsina. Foi negativo para ck5/6 e calretinina. KRAS G13D (c.38G>A). EGFR, NRAS e BRAF WT.

Assim, com base nos exames supracitados, foi estabelecido o diagnóstico de Carcinoma pulmonar não pequenas células. Considerando a gravidade do caso, o tratamento foi prontamente instituído. Diante disso, o paciente foi encaminhado inicialmente para a radiocirurgia em janeiro de 2017, sendo submetido a dose única para controle local da lesão cerebral.

Para a instituição do tratamento, o paciente foi encaminhado para triagem para ensaio clínico de imunoterapia, faltando amostra tecidual para ALK e PD-L1.

O paciente foi avaliado entre quimioterapia e rebiópsia.

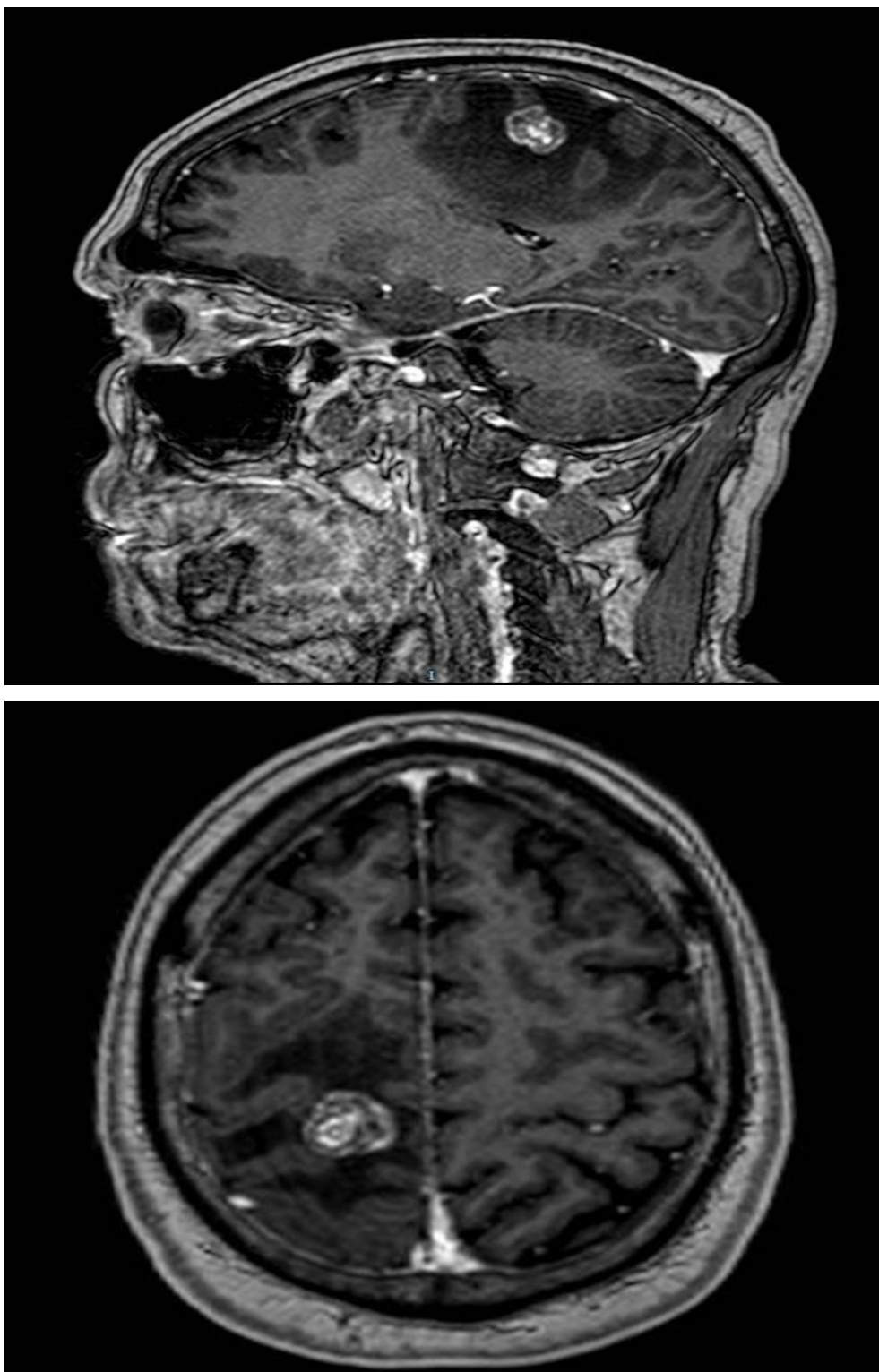
Foi decidido rebiópsia em janeiro de 2017: HE e IHQ confirmaram adenocarcinoma pulmonar EGFR e ALK negativo e PD-L1 3+, foi randomizado para o braço com Atezolizumabe. Os resultados do tratamento com imunoterapia é contínuo até o paciente apresentar progressão de doença.

Após o início de imunoterapia, com 6 meses de tratamento, houve resposta radiológica completa RNM de crânio em 07 de maio de 2018, seguido de diminuições sucessivas da lesão pulmonar. Verificou-se que houve tolerância à imunoterapia, com toxicidade dermatológica, onde foi encaminhado para a dermatologia para acompanhamento das lesões cutâneas. Posteriormente foi realizada tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve em 27 de abril de 2023, com resposta completa das lesões pulmonares.

Por fim, atualmente o paciente está em seguimento com tratamento de manutenção com imunoterapia tezolizumabe.

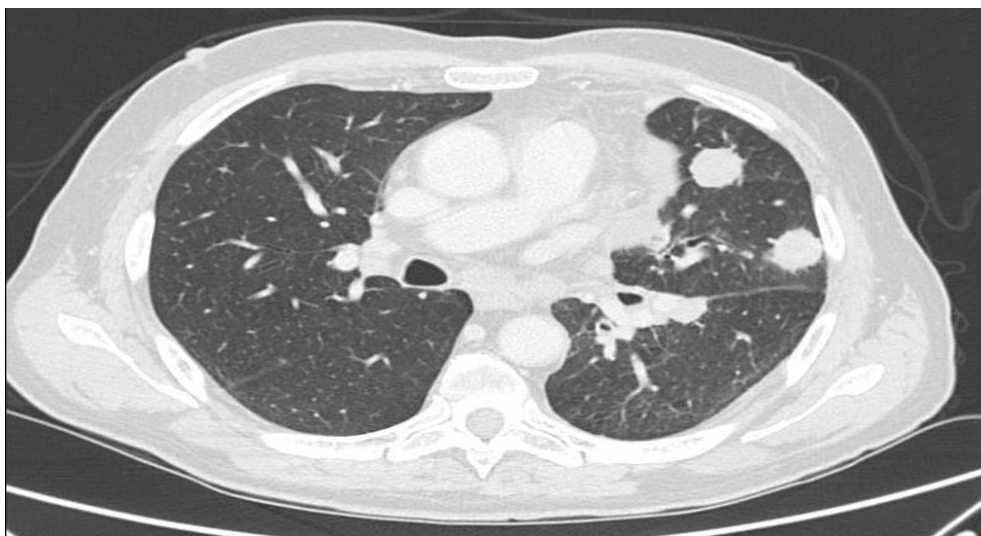
Apresentou-se extremamente bem tolerante à imunoterapia, com toxicidade dermatológica documentada, sendo encaminhado para unidade de dermatologia para acompanhamento de lesões cutâneas e anosmia.

Figura 1- RNM do crânio, com metástase cerebral



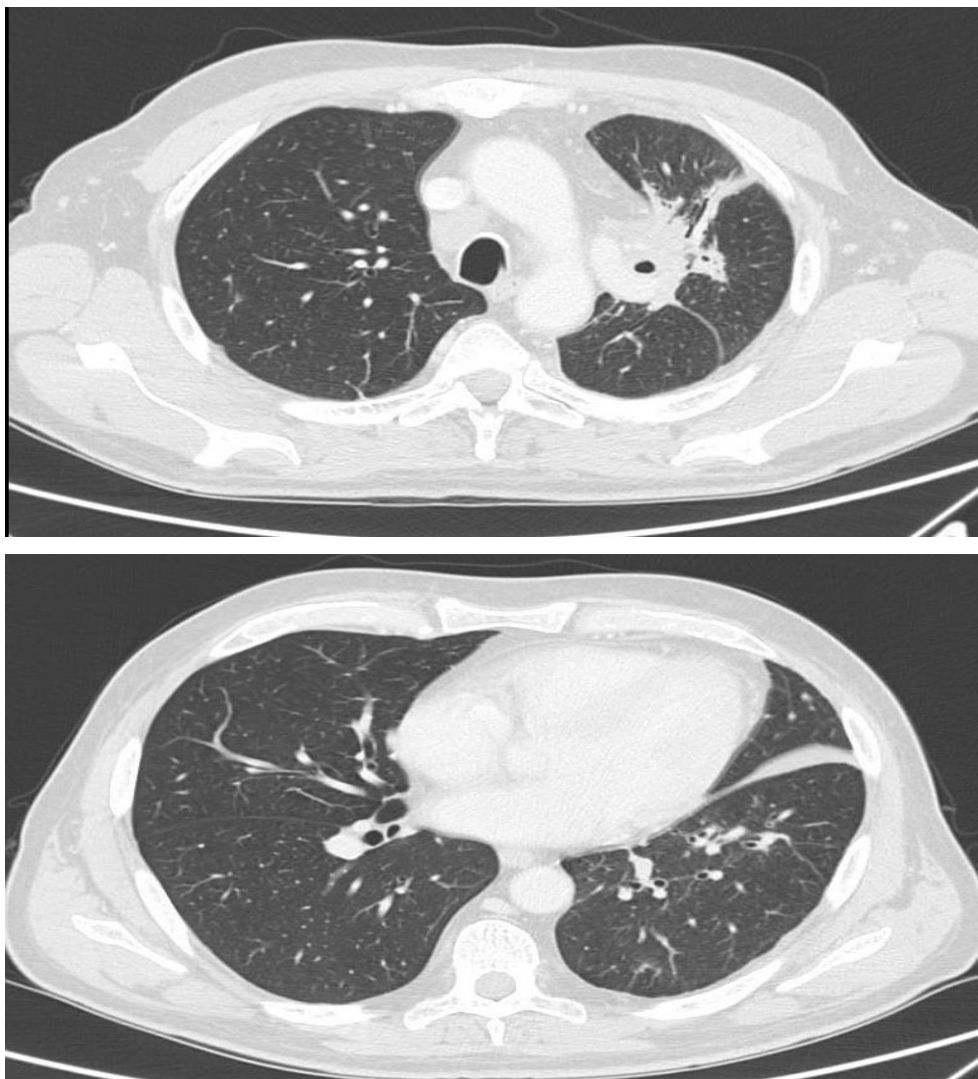
Fonte: INCA. Picture Archiving and Communication System (PACS).

Figura 2 – TC do tórax, com lesão pulmonar



Fonte: INCA. Picture Archiving and Communication System (PACS).

Figura 3 – TC do tórax depois de 6 semanas de tratamento



Fonte: INCA. Picture Archiving and Communication System (PACS).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

PD-L1 é uma proteína expressa por algumas células cancerígenas e que pode inibir a resposta imunológica do organismo contra o tumor. PD-L1 > 50% significa que mais de 50% das células cancerígenas têm essa proteína na sua superfície. Isso pode indicar que o tumor é mais resistente ao sistema imunológico e que pode se beneficiar de um tipo de tratamento chamado imunoterapia, que bloqueia a interação entre PD-L1 e PD-1, um receptor nas células do sistema imunológico. A imunoterapia pode restaurar a capacidade do sistema imunológico de atacar células cancerígenas.

Existem vários testes disponíveis para medir a expressão de PD-L1 em células cancerígenas, usando uma técnica chamada imunohistoquímica. Esses testes podem variar na forma como classificam os tumores como positivos ou negativos para PD-L1, dependendo do tipo de câncer e do medicamento usado na imunoterapia. Por exemplo, no câncer de pulmão não pequenas células, alguns medicamentos usam um limite de 1% para definir PD-L1 positivo, enquanto outros usam um limite de 50%.

A expressão de PD-L1 também pode ser influenciada por outras alterações genéticas nas células cancerígenas, como mutações em genes como STK11 e EGFR, que podem reduzir a expressão de PD-L1 e piorar o prognóstico após uma imunoterapia. Além disso, a expressão do PD-L1 pode variar ao longo do tempo e entre diferentes partes do tumor, ou que pode variar a precisão do teste.

Portanto, a expressão de PD-L1 é um biomarcador importante para orientar o tratamento com imunoterapia em alguns tipos de câncer, mas não é o único fator a ser considerado. Outros fatores, como o estado geral de saúde do paciente, o tipo e o estágio do câncer, a presença de outras alterações genéticas e a resposta aos tratamentos anteriores também devem ser levados em contato na decisão terapêutica.

O ensaio IM power 110 é um estudo de fase III que compara a eficácia e segurança do atezolizumabe, um medicamento imunoterápico que tem como alvo PD-L1, com quimioterapia à base de platina como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas em estágio IV (NSCLC) que apresentam alta expressão de PD-L1 em suas células tumorais. O ensaio envolveu 572 pacientes de 18 países e os designou aleatoriamente para receber monoterapia com atezolizumabe ou quimioterapia com cisplatina ou carboplatina mais pemetrexed ou gencitabina, dependendo da histologia do câncer. O desfecho primário

do estudo foi a sobrevida global (OS), e os desfechos secundários foram a sobrevida livre de progressão (PFS), a taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta (DoR).

A análise interina do ensaio, apresentada no Congresso ESMO de 2019, mostrou que o atezolizumabe melhorou significativamente a SG em comparação com a quimioterapia em pacientes com alta expressão de PD-L1 (TC3/IC3/WC3), com uma SG mediana de 20,2 meses versus 13,1 meses, e taxa de risco de 0,59 (IC 95%: 0,40-0,89; $p=0,0106$). O benefício da OS foi consistente em todas as histologias e subgrupos PD-L1. A PFS, ORR e DoR também foram numericamente maiores com atezolizumabe do que com quimioterapia, mas não estatisticamente significativas. O perfil de segurança do atezolizumabe foi consistente com estudos anteriores e a taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento foi menor do que com a quimioterapia.

O estudo IM power 110 é o primeiro estudo a demonstrar uma vantagem de sobrevivência para uma imunoterapia de agente único em relação à quimioterapia no cenário de primeira linha para pacientes com CPNPC selecionados pela expressão de PD-L1. Os resultados sugerem que o atezolizumabe pode ser uma nova opção de tratamento para esta população de pacientes com prognóstico desfavorável e opções de tratamento limitadas. O ensaio está em andamento e continuará acompanhando os pacientes para obter resultados em longo prazo.

6 CONCLUSÃO

O adenocarcinoma pulmonar é apontado como a neoplasia maligna com maior mortalidade no mundo. A HAA é considerada em sua entidade precursora, o primeiro passo para a hipótese de várias etapas de um *multistep* evolutivo. No entanto, apesar da relevância epidemiológica, ainda não há um conhecimento sólido dos fatores associados ao desenvolvimento e progressão da HAA. Existem dados na literatura que suportam a hipótese do contínuo processo evolutivo, mas não são relatados uniformemente nos estudos por causa de suas diferenças importantes.

Nesse sentido, o adenocarcinoma é considerado lesão que apresenta grande heterogeneidade, podendo também ser hiperplasia adenomatosa atípica, e, dadas as diferentes vias de sua ocorrência e evolução, podem ocorrer alterações histológicas, como as alterações microscópicas podem graduar o HAAs em vários graus de atipia, isso seria logicamente refletido de maneira ampliada quando se olha para seu panorama genético e molecular.

Além da importância do entendimento da patogênese como precursora de tumores malignos, pesquisas relacionadas à hiperplasia adenomatosa atípica podem fornecer novas drogas terapêuticas, químicas ou imunológicas que visam eventos moleculares chave no desenvolvimento do adenocarcinoma, interceptando doenças que ainda estão em estágio inicial de malignidade neoplásica, alterando significativamente o prognóstico dos pacientes e seus resultados clínicos.

O paciente do presente relato encontra-se atualmente recebendo terapia de manutenção com imunoterapia com atezolizumabe, onde tolerou muito bem, porém, com toxicidade dermatológica documentada, sendo acompanhado no setor dermatológico para as lesões decorrentes no INCA-RJ.

REFERÊNCIAS

- AHN, S. *et al.* Genetic alterations in preinvasive lung synchronous lesions. **Cancer research and treatment**, v. 52, p.1120-1134, 2020.
- ARAUJO, L. H. *et al.* **Lung cancer in Brazil**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. v. 44, n. 01, pp.55-64, 2018. Disponível em:< ISSN 1806-3756. <<https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000135>>. Acesso em 15 de fevereiro. 2023.
- CHALELA, R. *et al.* Lung adenocarcinoma:from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. **Journal Of Thoracic Disease**, v.9, p.2142-2158, 2017.
- HU, X. *et al.* Multi-region exome sequencing reveals genomic evolution from preneoplasia to lung adenocarcinoma. **Nature communications**, v.10, p. 2978, 2019. Disponível em:<<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10877-8>>. Acesso em: 18 de abril. 2023.
- IARC- International Agency for Research on Cancer -World Health Organization (WHO). **World Cancer Day: Breast Cancer Overtakes Lung Cancer in terms of number of new cancer cases worldwide. IARC show case key research projects to address breast cancer**. [Online]. PRESS RELEASE Nº 294, 2021. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2021/02/pr294_E.pdf>. Acesso em: 11 de fevereiro. 2023.
- INAMURA K. *et al.* Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation And Progression.International. **Journal of Molecular Sciences**, v.10, p.1259, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.3390/ijms19041259>>. Acesso em: 27 de abril.2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA 2020. Estimativa 2020: **incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro.
- KRYSAN, K. *et al.* The immunecontexture associates with the genomic landscape in lung adenomatous premalignancy. **Cancer Research**, v. 79, p. 5022-5033, 2019. Disponível em:<<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0153>>. Acesso em: 11 de abril. 2023.
- KUMAR, V. *et al.* **Robbins and Cotran pathologic basis of disease** (Ninth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.
- LIU, M. *et al.* Discrepancy Of Epidermal growth Factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 50, p. 909–913, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw113>>. Acesso em: 20 de abril. 2023.

MELO, A. C. **Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão não pequenas células.** [Epidemiological Study Of Biomarkers in non-small cell lung cancer], Rio de Janeiro; s.n; ilus, tab, graf; p.147, 2011.

NAN, Y. *et al.* Early candidate biomarkers of non-small cell lung cancer are screened and identified in premalignant lesions. **Technology in Cancer Research Treatment**; v.16, p. 66-74, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1533034615627391>> Acesso em: 22 de fevereiro. 2023.

NGUYEN, C. *et al.* Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia: diagnostic and therapeutic implications. **Cureus**, v. 11, p. 6079, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.7759/cureus.6079>>. Acesso em: 20 de abril. 2023.

SIVAKUMAR, S. *et al.* Genomic landscape of allelic imbalance in premalignant atypical adenomatous hyperplasia of the lung. **Ebio Medicine**; v. 42, p. 296-303, 2019.

TRAVIS, W. *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances classification. **Journal of Thoracic Oncology**, v.10, p. 1243-1260, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>>. Acesso em: 20 de abril. 2023.

XU, X. *et al.* Targeted next-generation sequencing for analyzing the genetic alterations in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma in situ. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 143, p. 2447-2453, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00432-017-2500-9>>. Acesso em: 25 de abril. 2023.

ZHANG, H. *et al.* Rationale for lung adenocarcinoma prevention and drug development based on molecular biology during carcinogenesis. **Oncotarget and Therapy**, v. 13, p. 3085-3091, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/OTT.S248436>>. Acesso em: 14 de maio. 2023.

WU, N. *et al.* Deep sequencing reveals the genomic characteristics of lung adenocarcinoma presenting as ground-glass nodules (GGNs). **Translational Lung Cancer Research**, v. 10, p. 1239-1255, 2021.