



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

FERNANDA CARNEIRO DIAS

**UM CASO RARO DE ADENOCARCINOMAS PULMONARES COM MUTAÇÕES
SINCRÔNICAS *NF1* E *MET***

**Rio de Janeiro
2025**

FERNANDA CARNEIRO DIAS

**UM CASO RARO DE ADENOCARCINOMAS PULMONARES COM MUTAÇÕES
SINCRÔNICAS *NF1* E *MET***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica.

Orientador: Dr. Bruno dos Santos Vilhena Pereira

Revisão: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

D541c Dias, Fernanda Carneiro.

Um caso raro de adenocarcinomas pulmonares com mutações sincrônicas *NFI* e *MET*. / Fernanda Carneiro Dias. – Rio de Janeiro, 2025.

11 f: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia, Rio de Janeiro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Bruno dos Santos Vilhena Pereira.

Revisora: Profª Drª. Shirley Burburan.

1. neoplasias pulmonares. 2. metástase neoplásica. 3. biomarcador. 4. carcinogênese. 5. terapia de alvo molecular. I. Pereira, Bruno dos Santos Vilhena (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99424

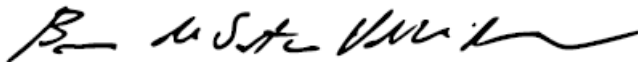
FERNANDA CARNEIRO DIAS

**Um caso raro de adenocarcinomas pulmonares com mutações sincrônicas
*NF1 e MET***

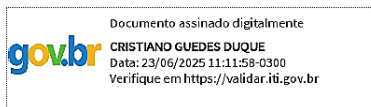
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica.

Aprovado em: 23 de junho de 2025.

Banca examinadora:



Bruno dos Santos Vilhena Pereira



Cristiano Guedes Duque

Rio de Janeiro

2025

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho a algumas pessoas fundamentais:

À minha mãe Angela, minha força incomparável, que bate dentro de mim.

Ao meu pai Joaquim, minha presença constante em meio às minhas ausências.

À minha irmã Carolina, que me faz única no mundo, por você mil vezes é sempre pouco.

Ao meu companheiro de vida, Daniel, que entende meu caos sereno e me aceita exatamente assim.

Às minhas tias Tânia e Claudia, por estarem junto em cada dificuldade, e mostrarem que, de fato, a fé move montanhas.

Ao meu afilhado Lucas, por ser meu coração fora do peito e por me fazer ainda acreditar neste mundo.

Aos meus pacientes, por me acolherem em seus momentos mais frágeis.

Ao meu orientador, pelos dias mais leves, mesmo na sala pentagonal, pelas piadas mais inteligentes, pelas idéias mais mirabolantes, pelo conhecimento sem fim, por ser um dos meus mentores de profissão e de alma.

*“O homem é criado para o infinito,
todo finito é pouco demais.”*

Benedictus PP XVI - Joseph Ratzinger

RESUMO

DIAS, Fernanda Carneiro. **Um caso raro de adenocarcinomas pulmonares com mutações sincrônicas *NF1* e *MET***. Trabalho de Conclusão de Curso. (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2025.

Uma vez descobertos múltiplos tumores pulmonares em um paciente, distinguir se eles representam nódulos metastáticos ou tumores primários distintos, é essencial para o estadiamento e a terapia oncológica. Neste artigo, relata-se o caso de um paciente de 62 anos, ex-tabagista, com uma massa irregular detectada no lobo superior esquerdo e opacidade nodular em vidro fosco no lobo superior direito. Ambas as lesões biopsiadas com diagnóstico de adenocarcinoma, mas, após estadiamento invasivo por videomediastinoscopia, foram encontrados implantes pleurais no tórax à esquerda. Após excluir as mutações driver EGFR, ALK, ROS1 e BRAF, o paciente iniciou um protocolo de tratamento de primeira linha, enquanto outras análises, por sequenciamento de nova geração, estavam sendo realizadas nas amostras. A lesão do pulmão direito evidenciou uma mutação do tipo *skipping* em MET éxon 14, e, a lesão pleural no tórax esquerdo confirmou duas alterações em NF1. Embora o paciente tenha apresentado resposta parcial ao tratamento iniciado, o desafio permanece, pois ambas as mutações estão envolvidas em diferentes mecanismos de carcinogênese. Com isso, este caso destaca não somente a utilidade das análises moleculares no diagnóstico e tratamento de tumores pulmonares multifocais, como também sua participação cada vez maior no processo de evolução molecular convergente em direção a uma mutação condutora oncogênica comum.

Palavras-chave: neoplasias pulmonares; metástase neoplásica; biomarcador; carcinogênese; terapia de alvo molecular.

ABSTRACT

DIAS, Fernanda Carneiro. **A rare case of synchronous lung adenocarcinomas with *NF1* and *MET* mutations**. Final Paper. (Medical residency in Oncology) — Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2025.

When a patient is found to have multiple lung tumors, distinguishing whether they represent metastatic nodules or distinct primary tumors is crucial for cancer staging and therapy. In this work we report a case of a 62-year-old patient, former smoker, with an irregular mass detected in the left upper lobe and nodular ground-glass opacity in the right upper lobe. Both were biopsied, but, after invasive staging using videomediastinoscopy, pleural implants were found in the left chest. After excluding the EGFR, ALK, ROS1 and BRAF driver mutations, the patient began a first-line treatment protocol while further next-generation sequencing analysis were being performed on the samples. The lesion from the right lobe showed an alteration in *MET* exon 14 skipping mutation, and the pleural left lesion confirmed two mutations in *NF1*. Although the patient had a partial response, the challenge remains, as both mutations are involved in different mechanisms of carcinogenesis. Therefore, this case highlights not only the usefulness of molecular analysis in the diagnosis and treatment of multifocal lung tumors, but also their increasing participation in the process of molecular evolution toward a common oncogenic driver mutation.

Keywords: lung neoplasms; neoplasm metastasis; biomarker; carcinogenesis; molecular targeted therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|---|
| Figura 1 — PET-CT com FDG 15/02/2021 | 3 |
| Figura 2 — Oncogenes EGFR, MET, ROS1, ALK, RET e NTRK e suas principais vias de sinalização. | 5 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------|---|
| ALK | quinase do linfoma anaplásico |
| ARID1A | domínio 1A de interação rico em AT |
| ATM | ataxia-telangiectasia mutante |
| BRAF | homólogo B1 do oncogene do sarcoma murino V-raf |
| COVID-19 | doença do coronavírus 19 |
| EGFR | receptor do fator de crescimento epidérmico |
| ERK | quinases reguladas por sinais extracelulares |
| FDG | fluorodesoxiglicose |
| HAS | hipertensão arterial sistêmica |
| HGF | fator de crescimento do hepatócito |
| HPB | hiperplasia prostática benigna |
| KRAS | gene do vírus do sarcoma de rato Kirsten |
| MAPK | proteína quinase ativada por mitógeno RAS |
| MEK | proteína quinase ativada por mitógeno |
| MET | fator de transição mesenquimal-epitelial |
| mTOR | <i>mammalian target of rapamycin</i> |
| NF1 | neurofibromina 1 |
| NGS | sequenciamento de nova geração |
| NSCLC | câncer de pulmão não pequenas células |
| NTRK | receptor de tirosina quinase neurotrófica |
| OS | sobrevida global |
| PFS | sobrevida livre de progressão |
| PDL-1 | <i>programmed death ligand 1</i> |
| PET-CT | tomografia computadorizada por emissão de pósitrons |
| RAS | <i>rat sarcoma virus</i> |
| ROS1 | proto-oncogene do receptor de tirosina quinase |
| RWD | dados de mundo real |
| WT | tipo selvagem |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|-----------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 | RELATO DE CASO | 3 |
| 3 | DISCUSSÃO | 6 |
| 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 9 |
| | REFERÊNCIAS | 10 |

1 INTRODUÇÃO

Há um aumento da incidência global do câncer estimado para algo em torno de 28 milhões de novos casos em todo o mundo, até 2040. Isso se dará, se a incidência permanecer estável e o crescimento e envelhecimento da população continuarem, todos os anos adiante, em linha regular com as tendências recentes. Não bastasse o potencial aumento na incidência, o câncer de pulmão continua sendo a principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo, sendo o responsável pelas taxas de mortalidade mais elevadas entre homens e mulheres segundo a Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer (Globocan, 2020). Em paralelo, os avanços na ciência e na biologia molecular, vem também de forma crescente e, com isso, é fundamental a descoberta de potenciais variantes genéticas por detrás de toda a cascata molecular que envolve o processo de formação, crescimento e metastatização do câncer (Doan *et al.* 2021). Embora exista uma tendência decrescente no tabagismo, que ainda é a principal causa de câncer de pulmão, responsável por aproximadamente 85% de todos os casos, mesmo com os avanços tecnológicos médicos, o câncer de pulmão ainda é frequentemente diagnosticado em fases avançadas, quando as opções de tratamento são limitadas. Com isso, o rastreio de indivíduos de alto risco tem o potencial de permitir a detecção precoce e melhorar drasticamente as taxas de sobrevivência (Globocan, 2020).

A prevenção primária, como medidas de controle do tabaco e redução da exposição a fatores de risco ambientais, pode reduzir a incidência e a mortalidade do câncer do pulmão, mas outra proporção de casos pode surgir da detecção de potenciais variantes genéticas acionáveis e o melhor entendimento de sua oncogênese e suas potenciais terapêuticas futuramente associadas.

Com base nisso, o presente trabalho pretende, por meio de um relato de caso raro, utilizando dados do mundo real (RWD), oferecer uma oportunidade de estudar as características clínicas, mutações simultâneas, tratamentos e resultados clínicos associados em pacientes com adenocarcinomas de pulmão com dois tumores sincrônicos expressando mutações distintas.

Para tal, o estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo CEP sob o número CAAE 50364321.2.0000.5533, parecer 4.885.902.

2 RELATO DE CASO

Em dezembro de 2020, o paciente Y, sexo masculino, com 62 anos, ex-tabagista (8 maços/ano), apresentou quadro com sintomas respiratórios com dispnéia leve aos leves / médios médios esforços, tosse seca persistente e foi diagnosticado com infecção por COVID-19. Durante sua avaliação, foi realizada uma tomografia computadorizada de tórax e foi evidenciado um nódulo irregular de 28x20mm no lobo superior esquerdo do pulmão.

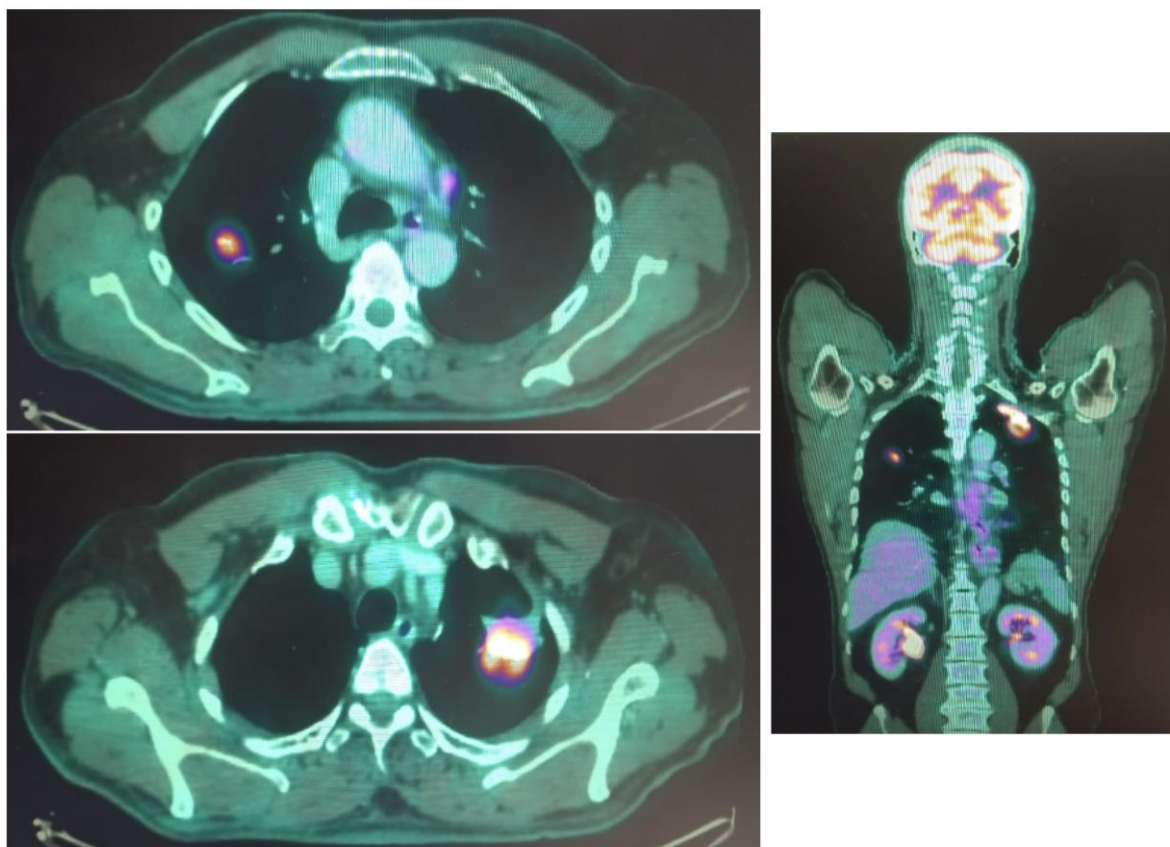
Em seu histórico patológico pregresso, apresentava hipertensão arterial sistêmica (HAS), bem controlada com losartana 50mg um comprimido via oral, uma vez ao dia; hiperplasia prostática benigna (HPB), em uso de tansulosina 4mg um comprimido oral uma vez ao dia, sem alergias prévias. Seu tio materno falecido aos 68 anos, por câncer de pulmão era o único dado relevante de sua história familiar. Ressaltando apenas, que seu tio era tabagista.

Ao exame físico, paciente Y não apresentava nenhuma alteração digna de nota, nenhuma linfonodomegalia periférica palpável.

A tomografia computadorizada de tórax realizada em 18/12/2020 revelou múltiplas opacidades em vidro fosco irregulares, com espessamento septal periféricas e peribroncovasculares, distribuição difusa, predominando nos campos inferiores, compatíveis com processo inflamatório / infeccioso – acometendo 25 a 50% do parênquima pulmonar. Formação nodular sólida com densidade de partes moles e contornos irregulares no segmento apico-posterior do lobo superior esquerdo, com estrias densas no parênquima adjacente que se estendem à superfície pleural, medindo 28x20mm nos maiores eixos. Opacidades irregulares residuais nos segmentos apicais dos lobos superiores, pequenas bolhas subpleurais. Linfonodos limítrofes nas cadeias mediastinais.

Seguiu com investigação do nódulo pulmonar e, em fevereiro de 2021, foi submetido a um exame de PET-CT com FDG (Figura 1), com detecção de uma massa sólida medindo aproximadamente 42 x 25mm no mesmo local onde havia o nódulo, com captação em torno de SUV 11,5, no lobo superior esquerdo do pulmão esquerdo e uma opacidade nodular em vidro fosco de 27 x 14 mm no lobo superior direito do pulmão direito com captação SUV 8,3 (FIG.1).

Figura 1 – PET-CT com FDG de corpo inteiro 15/02/2021



Massa com densidade de partes moles e contornos espiculados, 4,2 x 2,5 cm, na transição dos segmentos ápico posterior e anterior do pulmão esquerdo (SUV 11,5), lesão (a), cresceu em relação a imagem de dezembro/2020. Opacidade nodular em vidro fosco 2,7 x 1,4 cm, no segmento apical do lobo superior do pulmão direito (SUV 8,3), lesão (b), estável. Linfonodos de dimensões normais nos hilos pulmonares, na região subcarinal do mediastino, na janela aorto-pulmonar (SUV 4,2).

Fonte: Casa de Saúde São José

O paciente prosseguiu com biópsia de ambas as lesões: a lesão (a) correspondente à massa localizada no lobo superior esquerdo do pulmão esquerdo veio com resultado anatomopatológico / imuno-histoquímico evidenciando tratar-se de um adenocarcinoma, e suas análises moleculares apresentavam ausência de expressão de PDL-1, EGFR / ALK / ROS1 e BRAF WT, com material insuficiente para outros testes; a lesão (b) correspondente à opacidade no lobo superior direito do pulmão direito também resultou em um adenocarcinoma, mas cujo exame de sequenciamento de nova geração (NGS) revelou uma mutação do tipo *skipping* do éxon 14 do *MET*, *ATM* V1268, *ARID1A* Q546.

Com isso, optou-se por seguir com estadiamento invasivo, e a videomediastinoscopia encontrou implantes pleurais no tórax esquerdo, cuja análise histopatológica confirmou tratar-se de adenocarcinoma metastático, e cuja análise pelo NGS mostrou presença de duas mutações em *NF1* K205 e *NF1* K810.

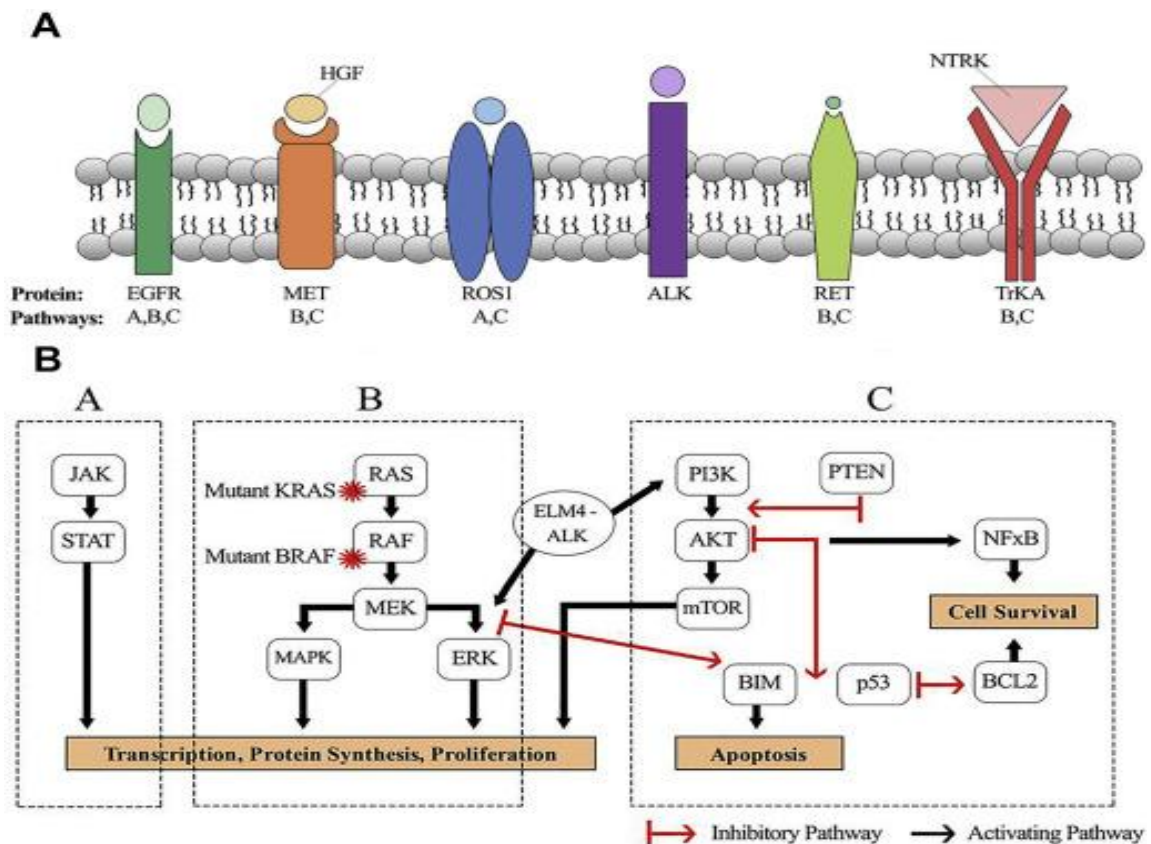
O paciente deu seguimento ao tratamento, seguindo protocolo de primeira linha paliativa escolhido pela equipe médica assistente, e foi tratado com quatro ciclos de quimioterapia com Carboplatina associada a Pemetrexede e imunoterápico Pembrolizumabe.

Após os quatro ciclos iniciais, obteve uma resposta parcial na tomografia computadorizada de 10 de setembro de 2021. Atualmente, segue em tratamento de manutenção com Pemetrexede e Pembrolizumabe.

3 DISCUSSÃO

Em se tratando de câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC), a análise molecular e de biomarcadores tornou-se parte essencial da prática clínica oncológica, uma vez que os testes moleculares são essenciais para orientar a seleção da terapia direcionada. Algumas das alterações genéticas comumente expressas em NSCLC que interagem com a via de sinalização MAP-Kinase encontradas são: em tumores com mutações nos genes ALK, NF1 e ROS1, enquanto, que, aqueles com mutações em EGFR, KRAS e BRAF atuam de forma mais direta na via MAP-Kinase (EGFR / RAS / BRAF / MEK / ERK) (FIG.2).

Figura 2 – Oncogenes EGFR, MET, ROS1, ALK, RET e NTRK e suas principais vias de sinalização.



(A) Oncogenes *EGFR*, *MET*, *ROS1*, *ALK*, *RET* e *NTRK* e alguns de seus ligantes (ou seja, anticorpo direcionado ao ligante (HGF) para *MET* e neurotrofinas para receptores *TRK*). (B) Vias de sinalização e para cada via, seus respectivos receptores, ou seja, estímulos positivos de *EGFR* podem seguir pelas vias A, B, ou C e sinais de *MET* por meio de B e C.

Fonte: Lamberti *et al.*, 2020.

Com dados obtidos em The Cancer Genome as características moleculares em NSCLC, demonstraram a presença predominante de NF1 e KRAS.

Neurofibromina 1 (NF1) é um importante gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17q11.2. *NF1* codifica uma proteína ativadora de GTPase conhecida como neurofibromina, que, por sua vez, facilita o trânsito de RAS para seu estado inativo e funciona como um inibidor da via RAS-proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). A via RAS-MAPK tem grandes implicações na biologia do câncer e impulsiona a diferenciação, proliferação e sobrevivência celular (Redig *et al.*, 2016). Mutações *NF1* são relatadas em uma variedade de tumores, incluindo 8,3% dos adenocarcinomas de pulmão e 12% dos carcinomas espinocelulares de pulmão, são mais comuns em homens e fumantes, com significância clínica e potencial acionabilidade ainda desconhecida (Bowman *et al.*, 2021).

Mutações driver simultâneas podem ocorrer, especialmente com genes relacionados à sinalização MAPK/ERK. Em um estudo retrospectivo, com dados de mundo real, 12,4% de 1.062 pacientes com câncer de pulmão tinham uma mutação NF1, 30% deles com mutações concomitantes. Destes pacientes com mutação NF1, 51% receberam apenas uma linha de terapia, metade deles com quimioterapia à base de platina. As segunda e terceira linhas terapêuticas foram baseadas, principalmente, em terapias anti-PDL-1. Para a primeira linha, a sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 124 dias e a sobrevida global (OS) mediana foi de 321 dias, ambas mais curtas do que as descritas para outras mutações de NSCLC. Mutações NF1 estão relacionadas à resistência à quimioterapia e terapias direcionadas, mas os ensaios sugerem que direcionar para a terapia da via MEK ou mTOR pode ser eficaz (Bowman *et al.*, 2021).

NSCLC com mutação NF1 compõe uma população de pacientes prevalente e única, para a qual tratamentos, sobrevida livre de progressão e OS podem ser razoavelmente bem caracterizados (Tlemsani *et al.*, 2019). A presença de mutação NF1 em NSCLC confere, de fato, pior PFS e OS, quando comparada com outros grupos de mutação (Pan *et al.*, 2019.) E isso reforça a necessidade de pesquisa de novas terapias que possam ser utilizadas para tratar esse tipo de câncer. Portanto, estudos prospectivos podem ajudar a caracterizar melhor essa população em cuidados oncológicos de rotina ao longo do tempo, à medida que novos agentes surjam (Tao *et al.*, 2020).

Ao mencionar o receptor de tirosina quinase c-MET, codificado pelo proto-oncogene *MET*, este é caracterizado, estruturalmente, como uma proteína receptora de tirosina quinase transmembrana composta de um heterodímero, com uma subunidade α extracelular de 45 kDa e uma subunidade β transmembrana de 145 kDa (Fujino *et al.*, 2021). As regiões extracelulares de ambas as subunidades servem como local para reconhecimento de ligante, enquanto a região intracelular possui atividade de tirosina quinase. Esta atividade é responsável por ativar a tirosina quinase após a ligação do ligante e subsequentemente iniciar sinais de cascata a jusante e sua desregulação está intimamente relacionada à transformação maligna, invasão e processo de metastatização. Em pacientes com NSCLC, mutações do tipo skipping do exon 14 do MET estão presentes em cerca de 3 a 4% dos NSCLC, principalmente em adenocarcinomas, e são, frequentemente, mutuamente exclusivas, enquanto a amplificação do MET foi observada em uma faixa mais ampla, algo em torno de 2% a 20% em outros diversos estudos (Lamberti *et al.*, 2020).

O gene *MET* demonstrou ser um alvo terapêutico valioso no NSCLC devido aos seus múltiplos papéis no desenvolvimento e progressão do câncer. Com isso, o uso de um inibidor de MET do tipo tirosina quinase, em qualquer linha de tratamento, está associado a uma sobrevida mais longa do que o tratamento padrão anterior. No entanto, foi relatada a limitação do benefício clínico da terapia anti PDL-1 nesses pacientes (Fujino *et al.*, 2021).

Diferentes estratégias foram desenvolvidas para inibir a via de sinalização MET em NSCLC, incluindo os inibidores de tirosina quinase (TKIs) MET, antagonistas de HGF e anticorpos monoclonais anti-MET. Ainda que essas terapias alvo direcionadas a MET permaneçam imaturas, o surgimento de resistência adquirida aos seus TKIs também vem surgindo, e conforme os estudos avançam, a identificação da representatividade do MET como inibidor de check point ainda não foi explorada. Seus estudos divergem ao correlacionar a expressão de PD-L1 e as alterações em MET, indicando que investigação ainda é deveras prematura e certamente necessária para apoiar a associação potencial entre imunoterapia e pacientes com NSCLC MET-positivos (Fujino *et al.*, 2021).

Faz-se essencial, na era da medicina de precisão, com o crescente surgimento de padrões terapêuticos direcionáveis no NSCLC, a melhor abordagem terapêutica para o caso em questão, com dois tumores primários distintos, com perfis mutacionais igualmente distintos, que o estudo e melhor entendimento da identificação de

mutações genéticas condutoras e das complexas vias moleculares do NSCLC seja uma constante atualização na prática clínica dos oncologistas (Rotow *et al.*, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, as terapias alvo têm mudado o cenário do tratamento do NSCLC, avanços atribuídos em grande parte às tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS), aplicadas tanto na patologia molecular de rotina quanto à ampla utilização da biópsia líquida, no cenário inicial, como o caso em questão, ou para avaliar mecanismos de resistência (Lamberti *et al.*, 2020).

No presente estudo, foi apresentado um caso raro de um paciente com diagnóstico de dois adenocarcinomas de pulmão sincrônicos abrigando diferentes mutações: *NF1* e mutação do tipo *skipping* do éxon 14 do MET.

Como essas variantes estão envolvidas em diferentes mecanismos de carcinogênese, isso leva a um grande desafio terapêutico. A melhor compreensão das vias de sinalização, na prática clínica, contribui, não somente para caracterizar melhor a PFS e OS, como contribui para direcionar a terapêutica, potenciais vias de resistência, bem como o tratamento sequencial em casos de progressão.

Além disso, estratégias de combinação terapêutica devem ser exploradas em vários cenários clínicos, especialmente em se tratando do complexo ambiente mutacional do NSCLC, a inibição de múltiplas vias para controlar o câncer parece ser uma opção de tratamento mais eficaz.

Ainda que a promessa de terapia direcionada para NSCLC continue a evoluir nos próximos anos, com os avanços e trabalhos futuros, a OS e PFS de pacientes com NSCLC será ainda maior, e nossa compreensão do câncer de pulmão será mais abrangente.

REFERÊNCIAS

- BOWMAN, L. *et al.* Clinical Characteristics, Treatments, and Concurrent Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with NF1 Mutations. **Clinical Lung Cancer**, Dallas, United States, v. 22, n. 1, p.32-41, 2021.
- DOAN, D. K. *et al.* Germline Genetics of Prostate Cancer: Prevalence of Risk Variants and Clinical Implications for Disease Management. **Cancers**, Basel, Switzerland, v. 13, n. 9, p. 2154, 2021.
- FUJINO, T. Lung Cancer with *MET* exon 14 Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges, **Lung Cancer (Auckl)**, Auckland, NZ, v.12, p.35-50, 2021.
- GLOBOCAN 2020 – Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer, Acessado em 2 de setembro de 2023 <https://gco.iarc.fr/today/home/>
- LAMBERTI, G. *et al.* Beyond EGFR, ALK and ROS1: Current evidence and future perspectives on newly targetable oncogenic drivers in lung adenocarcinoma, *Critical reviews in oncology/hematology*, Amsterdam, Netherlands, v.156, p. 103119, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020>.
- PAN, Y. *et al.* Frequency and clinical significance of NF1 mutation in lung adenocarcinomas from East Asian patients. **International Journal of Cancer**, New York, United States, v.144, n. 2, p. 290-296, 2019.
- REDIG, A. *et al.* Clinical and Molecular Characteristics of NF1-Mutant Lung Cancer. **Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research**, Denville, United States, v.22, n.13, p.3148-3156, 2016.
- ROTOW, J. K. *et al.* Co-occurring Alterations in the RAS-MAPK Pathway Limit Response to MET Inhibitor Treatment in MET Exon 14 Skipping Mutation-Positive Lung Cancer. **Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research**, Denville, United States, v.26, n.2, p. 439-449, 2020.
- TAO, J. *et al.* Advancement in research and therapy of NF1 mutant malignant tumors. **Cancer Cell International**, London, England, v.20, n.1, p.49220, 2020.
- TLEMSANI, C. *et al.* NF1 mutations identify molecular and clinical subtypes of lung adenocarcinomas. **Cancer Medicine**, Malden, United States, v. 8, n.9, p. 4330-4337, 2019.

ANEXOS

A rare case of synchronous lung adenocarcinomas with NF1 and MET mutations

Isabella Favato¹, Gabriela Monte Tenório Taveira², Fernanda Telles Lins Taveira³, Fernanda Carneiro Dias⁴, Márcio Luiz Martins Júnior⁵, Leonard Medeiros da Silva⁶, Rodrigo Dienstmann⁷, Tatiane Caldas Montella⁸, Pedro De Marchi⁹, Carlos Gil Moreira Ferreira¹⁰.

¹Oncodínicas, Rio de Janeiro – RJ.

E-mail para contato: isabellafavato.onco@gmail.com



CASE PRESENTATION

A 62-year-old male, former-smoker (8 pack-years), had COVID-19 with respiratory symptoms in Dec 2020. A chest CT scan was performed during evaluation and an irregular nodule of 28 x 20 mm was detected at the upper left lobe. In Feb 2021, PET-CT showed a 42 x 25 mm mass at that same location (SUV 11.5) and a ground-glass nodular opacity of 27 x 14 mm at the right upper lobe (SUV 8.3).

Left lung mass was an adenocarcinoma (PD-L1 negative, EGFR/ALK/ROS1/BRAF WT and insufficient material for other tests) and the right lung nodule was also an adenocarcinoma (NGS with MET exon 14 skipping mutation, ATM V1268, ARID1A Q546).

Video mediastinoscopy found pleural implants on the left thorax, which histopathological analysis confirmed metastatic adenocarcinoma (NGS with NF1 K205 and NF1 K810). The patient was treated with four cycles of carboplatin, pemetrexed and pembrolizumab, and after that achieved a partial response on CT scan of Sep 10th 2021. He is now under maintenance treatment with pemetrexed and pembrolizumab.

DISCUSSION

Tumor suppressor gene neurofibromin 1 (NF1) is major regulator of the RAS-MAPK pathway. NF1 mutations are reported in a variety of cancers, including 8.3% of lung adenocarcinomas and 12% of lung SCC. They are more common in men and smokers, with unknown clinical significance.

Concurrent driver mutations can occur, especially with genes related to MAPK/ERK signaling. 12.4% of 1062 lung cancer patients from a retrospective real-world study had a NF1 mutation, 30% of them with co-occurring mutations. Of these NF1-mutated patients, 51% received only one line of therapy, half of them with platinum-based chemo. 2nd and 3th lines were mostly anti-PD-(L)1 therapies. For 1st line, median real-world PFS was 124 days and median OS was 321 days, both shorter than described for other lung cancer mutations. NF1 mutations are related to chemo and targeted therapies resistance, but trials suggest that targeting MEK or mTOR could be effective.

MET exon 14 skipping mutations are found in 3-4% of NSCLCs, mainly in adenocarcinoma and are frequently mutually exclusive. MET has shown to be a worthy therapeutic target in NSCLC due to its multiple roles in cancer development and progression. The use of an anti-MET-TKI at any line of treatment is associated with longer OS than previous standard treatment. Limited clinical benefit from anti-PD-(L)1 therapy has been reported for these patients.

FINAL COMMENTS

We presented a rare case of synchronous lung adenocarcinomas harboring different mutations, NF1 and MET exon 14 skipping mutation.

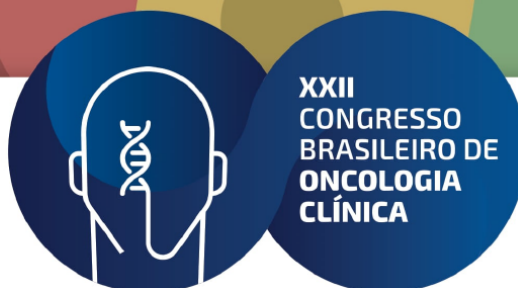
As they are involved in different mechanisms of carcinogenesis, this leads to a great treatment challenge.

References:

- Cancer Cell Int. 2020 Oct 9;20:492.
- Clin Lung Cancer. 2021 Jan;22(1):32-41.e1.
- Int J Cancer. 2019 Jan 15;144(2):290-296.
- Cancer Med. 2019 Aug;8(9):4330-4337.
- Clin Cancer Res. 2016 Jul 1;22(13):3148-56.

ONCOCLÍNICAS

CERTIFICADO



Certificamos que

FERNANDA CARNEIRO DIAS

participou do evento "XXII Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica",
realizado de 17 a 20 de novembro de 2021, em formato híbrido:
presencial (Salvador/BA) + virtual.

Carga Horária: 30 horas

20 de novembro de 2021

Clarissa Mathias
Dra. Clarissa Mathias
Presidente da SBOC

Angélica Nogueira
Dra. Angélica Nogueira
Presidente da Comissão Científica

SBOC