






Carcinoma Pulmonar Não Pequenas Células metastático tratado com imunoterapia + quimioterapia: um caso de resposta dissociada?

Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma treated with immunotherapy+ chemotherapy: a case of dissociated response?

Ana Rita Gigante^{1*} , Inês Marques² , Agostinho Sanches³ , Margarida Dias¹ , Ana Barroso¹ 

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

² Serviço de Imagiologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

³ Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

* anarita.gigante@gmail.com

RESUMO

A avaliação de resposta ao tratamento sistémico no CPNPCm pode ser desafiante, particularmente quando se utiliza imunoterapia, devido à possibilidade de padrões atípicos de resposta. Descrevemos um caso de adenocarcinoma pulmonar metastático sob imunoterapia e quimioterapia com aparente resposta dissociada em nódulo pulmonar, cuja biópsia da lesão não respondedora revelou um diagnóstico histológico diferente do tumor primário. Quando existe discrepância no tipo de resposta ao tratamento sistémico de duas lesões alvo diferentes, é importante ponderar a possibilidade de se tratar de um segundo tumor primário. A confirmação do diagnóstico histopatológico e/ou molecular é crucial para o (re)estadiamento, orientação de tratamento e prognóstico do doente.

Palavras chave: Carcinoma Pulmão Não Pequenas células, Imunoterapia, Avaliação resposta

© 2022 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.

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

ABSTRACT

Assessment of response to systemic therapy can be challenging in mNSCLC, especially with immunotherapy, due to the possibility of atypical response patterns. We report a case of metastatic lung adenocarcinoma under immunotherapy and chemotherapy with an apparent response dissociated in a pulmonary nodule, whose biopsy of the non-responsive lesion revealed a histological diagnosis different from the primary tumour. When there is a discrepancy in the type of response to systemic treatment of two different target lesions, it should be considered the possibility of a second primary tumour. The histopathological and/or molecular diagnosis confirmation is crucial for (re)staging, treatment decisions, and patient prognosis.

Keywords: Non-Small Cell Lung Carcinoma, Immunotherapy, Response Assessment

© 2022 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.

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

INTRODUÇÃO

A avaliação de resposta ao tratamento sistémico é muitas vezes desafiante no carcinoma pulmonar de não pequenas células metastático (CPNPCm), principalmente quando se utiliza imunoterapia (IO), uma vez que este tratamento pode resultar em padrões atípicos de resposta, nomeadamente, resposta dissociada, pseudoprogressão ou hiperprogressão.^{1,2,3}

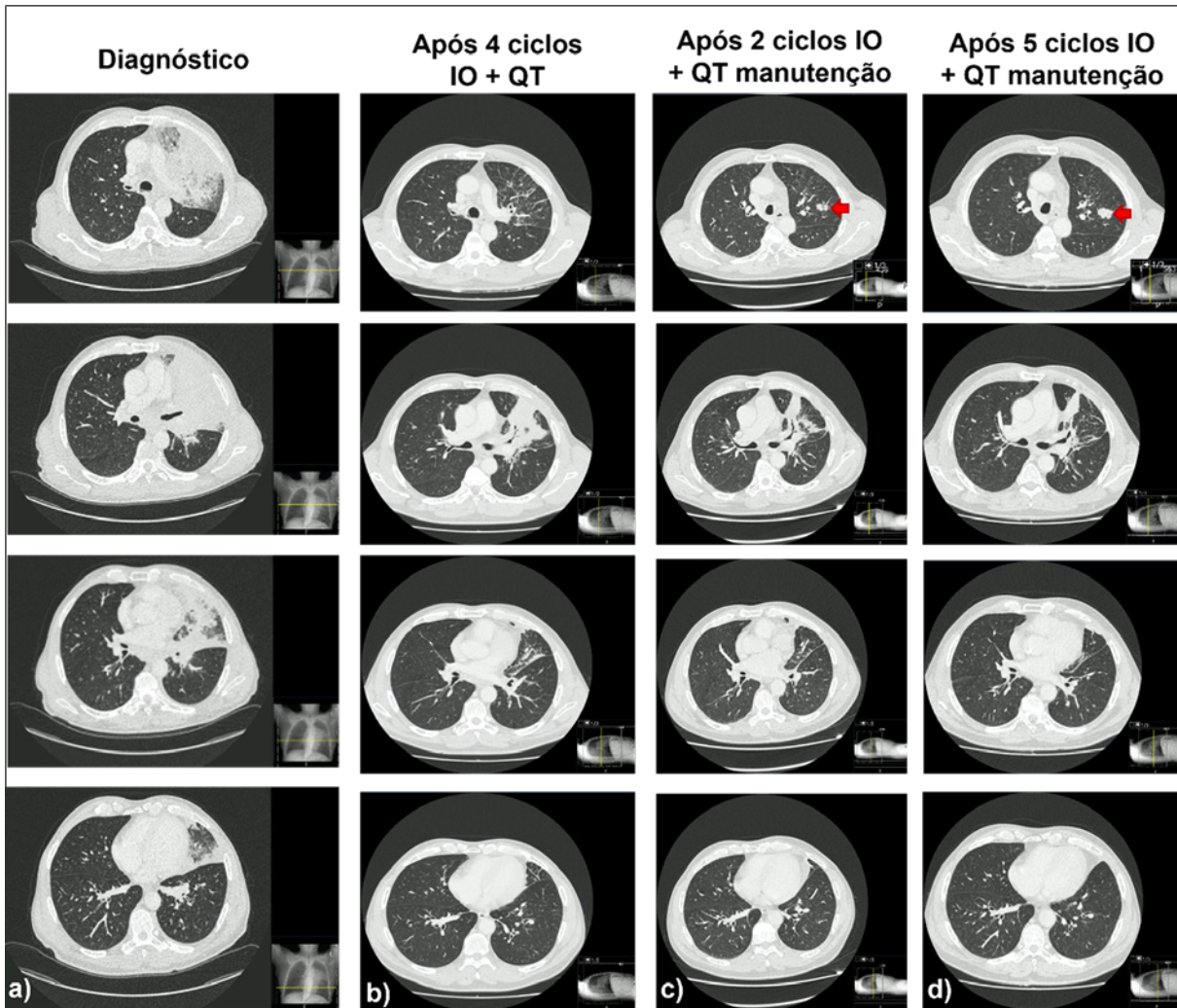
A resposta dissociada define-se pela coexistência de lesões com crescimento dimensional e outras com estabilidade ou regressão no mesmo doente.¹ Este tipo de resposta pode ser explicada pela heterogeneidade genotípica e fenotípica dos vários clones da doença, assim como pelas diferenças de microambiente entre diferentes locais metastáticos³. No entanto, quando se observa este tipo de resposta é importante excluir outros diagnósticos que podem ser confundidores, nomeadamente segundos tumores primários⁴ ou eventos adversos relacionados com o tratamento. Neste relato, descrevemos um caso de adenocarcinoma pulmonar metastático sob tratamento

com combinação de IO e quimioterapia (QT), com a coexistência de lesões que responderam e que não responderam ao tratamento.

CASO CLÍNICO

Homem de 60 anos com ECOG *performance status* de 1, ex-fumador, com doença pulmonar obstrutiva crónica e laringite crónica, referenciado à consulta de Pneumologia por suspeita clínico-imagiológica de cancro do pulmão. Clinicamente, referia toracalgia esquerda inespecífica, dispneia para esforços e tosse com expectoração hemoptoica com 6 meses de evolução. Apresentava em tomografia computadorizada (TC) torácica uma massa volumosa de limites mal definidos, centrada ao lobo superior do pulmão esquerdo (LSE), com aparente extensão ao lobo inferior ipsilateral (Fig.1a); múltiplas adenopatias mediastino-hilares bilaterais, supraclavicular e latero-cervical direita com hiper captação do radiofármaco 18-FDG em tomografia por emissão de positrões (PET-CT); e derrame pleural esquerdo

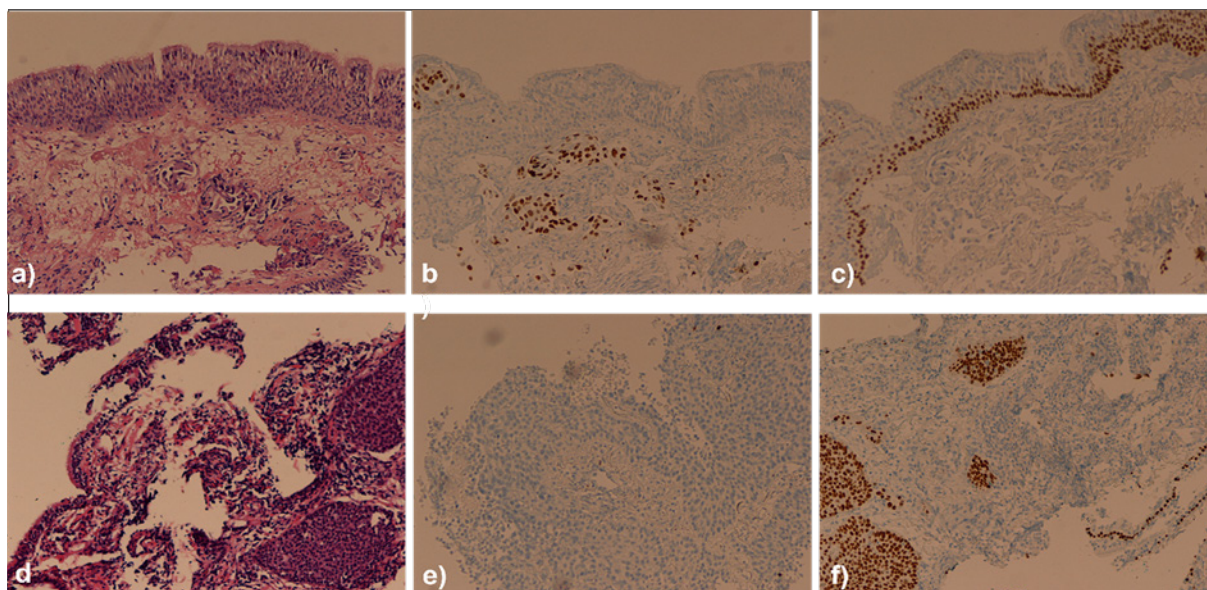
Figura 1. Imagens de TC torácica em corte axial. a) Ao diagnóstico, com visualização de massa volumosa de limites mal definidos, centrada ao lobo superior do pulmão esquerdo (LSE), com aparente extensão ao lobo inferior ipsilateral. b) Evidência de resposta parcial após 4 ciclos de IO+QT. c) Resposta dissociada após 2 ciclos de tratamento de manutenção, com evolução favorável das lesões pulmonar e mediastínicas, mas surgimento de lesão nodular em torno do brônquio para o segmento ápico-posterior do LSE com cerca de 21 mm (seta), vestigial na avaliação prévia. d) Avaliação após 5 ciclos de tratamento em manutenção, com aumento dimensional da lesão (seta), com maior componente sólido e contornos espiculados.



de pequeno volume com captação difusa de 18-FDG, sem possibilidade de abordagem diagnóstica pela sua dimensão. Realizou ressonância magnética cranio-encefálica (RM-CE) que ex-

cluiu metastização cerebral. Por broncofibroscopia, foi realizada biópsia brônquica da mucosa edemaciada do brônquio superior esquerdo que apresentava estenose marcada, cuja amostra

Figura 2. Imagens de histologia. a-c) Histologia da biópsia brônquica com morfologia e imunofenótipo compatível com adenocarcinoma primário do pulmão: a) coloração HE, b) células atípicas com expressão imuno-histoquímica positiva de TTF-1 e c) células atípicas com expressão imuno-histoquímica negativa de p40. d-f) Histologia da biópsia transtorácica de lesão nodular espiculada no LSE com morfologia e imunofenótipo compatível com carcinoma escamoso pulmonar: d) coloração HE, e) células atípicas com expressão imuno-histoquímica negativa de TTF-1 e f) células atípicas com expressão imuno-histoquímica positiva de p40.



permitiu o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar com expressão de PD-L1 <1% (Fig.2a-c). Foi realizada sequenciação de nova geração (NGS) com deteção da mutação c.35G>T p.(Gly-12Val) no exão 2 do gene KRAS. Assim, a neoplasia foi estadiada como cT4N3M1b-IVA e, após decisão em reunião multidisciplinar, o doente iniciou tratamento com pembrolizumab 200mg em combinação com QT contendo pemetrexedo 500mg/m² e carboplatina AUC 5mg/mL/min, por via intravenosa a cada 21 dias. Após 4 ciclos completos de tratamento, sem eventos adversos, apresentou resposta parcial de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1⁵: diminuição notória das dimensões da lesão do LSE e, de forma global, das adenopatias (Fig.1b).

O doente iniciou então tratamento de manutenção com pembrolizumab 200mg e pemetrexedo 500mg/m² por via intravenosa a cada 21 dias. Na avaliação imagiológica após 3 ciclos de tratamento de manutenção, apesar de manter uma evolução favorável das lesões pulmonar e mediastínicas, observou-se surgimento de lesão nodular em torno do brônquio para o segmento ápico-posterior do LSE com cerca de 21 mm, que era apenas vestigial na avaliação prévia (Fig.1c). Na reavaliação após mais 2 ciclos de tratamento, constatou-se aumento dimensional discreto desta lesão, maior componente sólido e contornos espiculados (Fig.1d). Atendendo à resposta favorável das lesões iniciais, optou-se por manter o tratamento sistémico, enquanto se esclarecia a etiologia da lesão de novo. Assim, o doente foi

submetido a novos exames de re-estadiamento com RM-CE com exclusão de lesões cerebrais, e PET-CT que registava o desaparecimento praticamente completo da massa pulmonar hipermetabólica no LSE e das adenopatias descritas no estudo inicial, mas persistência de lesão neoplásica maligna em atividade, ávida para 18-FDG, no segmento ápico-posterior do mesmo lobo pulmonar, de maiores dimensões e atividade metabólica. Considerando as hipóteses diagnósticas de oligoprogressão ou segundo tumor primário, a lesão suspeita foi submetida a biópsia transtorácica, cuja histologia revelou carcinoma escamoso com expressão de PD-L1 <1% (Fig.2d-f). Face ao diferente diagnóstico histológico desta lesão, o exame histológico anterior foi revisto pelos Anatomopatologistas, mantendo-se a interpretação do diagnóstico prévio de adenocarcinoma primário do pulmão.

Estadiado como cT1cN0M0-IA, o segundo tumor primário foi submetido a radioterapia estereotáxica (SBRT) com dose total de 54 Gy em 3 frações, mantendo-se o tratamento sistêmico com IO e QT do adenocarcinoma, até à data com manutenção de boa resposta e ausência de toxicidade.

DISCUSSÃO

Classicamente, os padrões de resposta imagiológica ao tratamento sistêmico no cancro são classificados em resposta completa, resposta parcial, doença estável ou progressão de doença⁵. No entanto, a IO pode levar a padrões atípicos de resposta que não se enquadram nesta classificação mais clássica. A pseudoprogressão é um padrão atípico de resposta definido por um aumento do tamanho das lesões ou surgimento de novas lesões, seguido de uma resposta^{2,6}.

No entanto, no cancro do pulmão a pseudoprogressão é uma entidade pouco frequente, pelo que a maioria das progressões imagiológicas iniciais sob IO refletem uma verdadeira progressão da doença.^{1,2} Outro padrão atípico de resposta é a resposta dissociada, observada quando algumas lesões diminuem enquanto outras aumentam.^{1,3,6} Este padrão pode ocorrer também em doentes tratados com quimioterapia ou terapêutica alvo^{1,3}. Um estudo relatou respostas dissociadas em 7,5% dos doentes com CPNPC tratados com IO, e mostrou estar associado a uma melhor sobrevida em comparação com as verdadeiras progressões.⁷ De facto, há evidência que perante uma resposta dissociada, a continuação da imunoterapia pode fornecer uma resposta duradoura.⁸

Devido às respostas atípicas, os critérios clássicos como o RECIST, usados para a avaliação de resposta ao tratamento⁵, podem subestimar o benefício da IO: algumas doenças podem ser classificadas como “progressivas”, quando na verdade consistem numa resposta ao tratamento. Como consequência, pode resultar numa interrupção prematura de um tratamento potencialmente eficaz. Assim, surgiu a necessidade do iRECIST, uma classificação baseada no RECIST, mas com critérios de avaliação de resposta modificados para definir mudanças objetivas no tumor quando é usada a IO. Essa modificação incidiu principalmente no conceito de progressão, que implica uma reavaliação subsequente para confirmar se é realmente progressão (aumento dimensional e/ou do número de lesões) ou pseudoprogressão (redução subsequente após aumento inicial do tumor).⁹ O crescimento de algumas lesões na resposta dissociada pode corresponder a pseudoprogressão³. Com base nesse conhecimento, no caso que apresentamos, o doente foi submetido a nova reavaliação ima-

giológica após mais 2 ciclos do tratamento de manutenção.

A oligoprogessão é um tipo de resposta dissociada, definida por progressão num número limitado de lesões (inferior ou igual a 5) em doente com doença metastática com resposta inicial ao tratamento sistémico^{3,10}. Neste caso clínico, observamos uma resposta parcial quase completa ao tratamento sistémico, com diminuição da lesão pulmonar principal e das adenopatias, mas com crescimento de uma única lesão pulmonar (inicialmente vestigial), o que poderia ser concordante com a definição de oligoprogessão. O tratamento ablativo local para a doença oligoprogessiva apresenta-se como uma forma de melhorar o prognóstico destes doentes, ao destruir os clones resistentes ao tratamento e permitir a manutenção do benefício clínico e imagiológico das restantes lesões com a continuação do tratamento sistémico em curso.¹⁰ No entanto, a decisão de prosseguir com a imunoterapia em caso de resposta dissociada deve ser tomada em equipa multidisciplinar, atendendo a cada caso individual e apenas nos doentes com verdadeiro benefício clínico e para os quais é viável o tratamento ablativo de todas as lesões em progressão.¹

Perante lesões novas ou em crescimento, o reestadiamento completo e a avaliação multidisciplinar são fundamentais para explorar todo o potencial terapêutico e consequentemente otimizar o prognóstico. Além disso, a caracterização histológica e/ou molecular são imprescindíveis, especialmente na possibilidade de se tratar de um segundo tumor primário.¹¹ A distinção clínico-radiológica entre oligometástase pulmonar e segundo tumor pulmonar primário é difícil.⁴ Em 1975, Martini e Melamed¹² propuseram critérios para essa distinção levando em consideração a localização e o intervalo entre o diagnóstico e a histologia: assumiram que um nódulo pulmonar

de ocorrência metácrona num lobo diferente é mais provável ser um segundo tumor pulmonar primário; enquanto que uma lesão ipsilateral que ocorre simultaneamente é mais provável uma metástase intrapulmonar. No nosso caso, o segundo tumor primário teve um aparecimento síncrono, constatado após análise retrospectiva das imagens de TC torácica, e estava localizado no mesmo lobo pulmonar da lesão tumoral principal, o que remete para a importância da histologia como a única forma de confirmar o diagnóstico. Para além disso, a análise molecular com a aplicação de NGS pode ser necessária e fundamental em casos de ambiguidade.¹³

A incidência da coexistência no mesmo doente de mais que um tumor pulmonar primário é superior a 20%.¹⁴ Estádios precoces (I e II) do segundo tumor têm sido associados a um prognóstico mais favorável. O tratamento cirúrgico é benéfico para doentes selecionados com múltiplas lesões pulmonares primárias e pode favorecer o aumento da sobrevida a longo prazo, desde que o estádio clínico do segundo tumor e a reserva cardiopulmonar do doente o permitam.¹⁵ Em alternativa, a SBRT apresenta-se como um tratamento viável, com doses ablativas por técnicas minimamente invasivas e toxicidade aceitável, para doentes que não são candidatos cirúrgicos ou que recusam a cirurgia; geralmente é um tratamento seguro e eficaz.^{13,15} Para os doentes com contraindicações para cirurgia e SBRT, apesar de menos utilizada, a ablação por radiofrequência pode ser uma alternativa razoável¹⁶. No caso apresentado, o segundo tumor primário estadiado como carcinoma escamoso de estádio precoce foi radicalmente tratado com SBRT, mantendo-se o tratamento de manutenção com IO e QT para o adenocarcinoma.

Em conclusão, na avaliação de resposta do doente com CPNPC_m em tratamento sistémico que

apresenta uma aparente resposta dissociada é importante ponderar a possibilidade de se tratar de um segundo tumor primário. A avaliação em reunião de grupo multidisciplinar é fundamental e a confirmação do diagnóstico histopatológico e/ou molecular é crucial para o (re)estadiamento, decisão de tratamento subsequente e prognóstico do doente.



Conflitos de interesse

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Considerações éticas

O doente autorizou a publicação das informações clínicas através do consentimento informado por escrito.

ORCID

Ana Rita Gigante  0000-0002-7670-048X
Inês Marques  0000-0002-2567-0153
Agostinho Sanches  0000-0002-5901-5130
Margarida Dias  0000-0002-6267-1788
Ana Barroso  0000-0001-9739-1965

REFERENCES

1. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*, 2019; 30(3): 385-96. doi:10.1093/annonc/mdz003.
2. Zhou L, Zhang M, Li R, Xue J, Lu Y. Pseudoprogression and hyperprogression in lung cancer: a comprehensive review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020; 46(12):3269-79. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03360-1>
3. Humbert O, Chardin D. Dissociated Response in Metastatic Cancer: An Atypical Pattern Brought Into the Spotlight With Immunotherapy. *Front. Oncol*, 2020; 10:566297. doi: 10.3389/fonc.2020.566297
4. Eichhorn F, Winter H. How to handle oligometastatic disease in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*, 2021; 30: 200234 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0234-2020>].
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009; 45(2): 228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
6. Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers*, 2020; 12(2):371. doi:10.3390/cancers12020371
7. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer*, 2018; 88: 38-47. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.017.
8. Humbert O, Cadour N, Paquet M, et al. 18FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020; 47(5):1158-67. doi: 10.1007/s00259-019-04573-4
9. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*, 2017; 18(3): e143-e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
10. Patel PH, Palma D, McDonald F, Tree AC. The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *Clin. Oncol*, 2019; 31(12):824-33. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.05.015>.
11. Rheinheimer S, Heussel CP, Mayer P, et al. Oligoprogressive Non-Small-Cell Lung Cancer under Treatment with PD-(L)1 Inhibitors. *Cancers*, 2020; 12(4):1046. doi:10.3390/cancers12041046.
12. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975; 70:606-12.
13. Zhao L, Liu C, Xie G. Multiple Primary Lung Cancers: A New Challenge in the Era of Precision Medicine. *Cancer Manag Res*, 2020; 12:10361-10374.
14. Schneider F, Derrick V, Davison JM, et al. Morphological and molecular approach to synchronous non-small cell lung carcinomas: impact on staging. *Mod Pathol*, 2016; 29(7):735-42. doi:10.1038/modpathol.2016.66.

15. Loukeri AA, Kampolis CF, Ntokou A, Tsoukalas G, Syrigos K. Metachronous and Synchronous Primary Lung Cancers: Diagnostic Aspects, Surgical Treatment, and Prognosis. *Clin Lung Cancer*, 2015; 16(1):15-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clc.2014.07.001>.

16. Ambrogi MC, Fanucchi O, Dini P, Melfi F, Davini F, Lucchi M, et al. Wedge resection and radiofrequency ablation for stage I nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, 2015;45(4):1089-97. doi: 10.1183/09031936.00188014.