



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oncologia Médica

Terapêutica com Cetuximab em adenocarcinoma gástrico metastático com amplificação EGFR: a propósito de um caso clínico

Maria Isabel Baptista Gonçalves da Silva

Orientado por:

Professora Doutora Teresa Raquel Duarte Pacheco

Coorientado por:

Doutora Ana Sofia Chantre Spencer

JULHO'2024

Resumo

O cancro gástrico é um dos cinco tumores mais frequentes a nível mundial, constituindo a quarta principal causa de morte por cancro. A sua morbimortalidade associa-se, frequentemente, ao diagnóstico tardio. No contexto metastático, a pesquisa de biomarcadores tumorais como HER2, PD-L1 e instabilidade de microssatélites, permite dirigir o tratamento e melhorar, significativamente, a sobrevivência dos doentes.

Neste contexto, será apresentado um caso de um indivíduo de 44 anos, diagnosticado com um adenocarcinoma gástrico com metastização do sistema nervoso central, ganglionar e hepática *ab initium* em setembro de 2021. Perante ausência de expressão de HER2, PD-L1 ou instabilidade de microssatélites, foi solicitado um Painel *Next Generation Sequencing*, que identificou uma amplificação do recetor do fator de crescimento epitelial (EGFR). Após progressão de doença sob 1ª linha de quimioterapia (Fluoropirimidina/Oxaliplatina), e discussão em *Molecular Tumor Board*, embora a evidência no momento fosse escassa, em agosto de 2022, iniciou 2ª linha terapêutica com Irinotecano/Cetuximab (anti-EGFR), mantendo este esquema durante 17 meses, até janeiro de 2024, com boa resposta e tolerância. Por nova evidência de progressão de doença, em janeiro de 2024, foi alterado para Paclitaxel/Cetuximab, o qual manteve até à data da última avaliação, no âmbito deste trabalho, em março de 2024, com aparente resposta e tolerância.

Apesar de vários ensaios clínicos de fase III não demonstrarem benefício na associação de terapêutica anti-EGFR à quimioterapia *standard* utilizada em adenocarcinoma gástrico metastático, estudos mais recentes indicam que estes poderão ter benefício em populações molecularmente selecionadas, isto é, com amplificação de EGFR. A apresentação deste caso permite discutir a abordagem ao adenocarcinoma gástrico metastático com amplificação EGFR e o papel do NGS neste tipo de neoplasia.

Palavras-chave: Gastric Cancer; Metastasis; Molecular Targeted Therapy; Cetuximab; Gene amplification

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Gastric cancer is one of the fifth most common tumors worldwide and is the fourth leading cause of death by cancer. Its morbidity and mortality is often associated with late diagnosis. In the metastatic context, the search for tumor biomarkers such as HER2, PD-L1 and microsatellite instability makes it possible to direct treatment and significantly improves patient survival.

In this context, we will present the case report of a 44-year-old man diagnosed with gastric adenocarcinoma with central nervous system, lymph node and liver metastasis *ab initium* in September 2021. In the absence of HER2 expression, PD-L1 expression or microsatellite instability, a next Generation Sequencing panel was requested, which identified an amplification of the epithelial growth factor receptor (EGFR). After disease progression under first line of chemotherapy (fluoropyrimidine/oxaliplatin), and discussion at the Molecular Tumor Board, although the low evidence at the time, in August 2022, the patient started second line therapy with irinotecan/cetuximab (anti-EGFR), maintaining this regimen along 17 months, until January 2024, with good response and tolerance. Due to new evidence of disease progression, in January 2024, he was switched to Paclitaxel/Cetuximab, which he has maintained until the date of the last evaluation in this study, in March 2024, with an apparent response and tolerance.

Although several phase III clinical trials have shown no benefit in the association of anti-EGFR therapy with standard chemotherapy used in metastatic gastric adenocarcinoma, more recent studies show that it may have a benefit in molecularly selected populations with EGFR amplification. The report of this case allows us to discuss the approach to metastatic gastric adenocarcinoma with EGFR amplification and the role of NGS in this type of cancer.

Key words: Gastric Cancer; Metastasis; Molecular Targeted Therapy; Cetuximab; Gene amplification

The Final Paper is the sole responsibility of its author, and FMUL is not liable for the content presented in it.

Índice

Resumo.....	2
Abstract	3
Agradecimentos	5
Lista de Abreviaturas e Siglas	7
Introdução	9
Caso Clínico.....	13
Discussão	19
Conclusão	29
Referências Bibliográficas.....	31

Agradecimentos

Não poderia deixar de expressar o meu sincero agradecimento a todos os que tornaram possível a concretização deste trabalho e que me acompanharam ao longo destes 6 anos.

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Teresa Pacheco, por todo o apoio e disponibilidade demonstrados ao longo desta etapa. As suas contribuições e o seu conhecimento foram fundamentais para a realização e finalização deste trabalho.

Quero também deixar um agradecimento muito especial à minha coorientadora, a Doutora Ana Sofia Spencer. Obrigada pelo seu acolhimento e apoio desde o início, pelas sugestões que enriqueceram significativamente este trabalho, pela ajuda e disponibilidade demonstradas.

Agradeço do fundo do coração aos meus pais, Nélia e Gilberto, por todo o amor, sacrifício e apoio incondicional ao longo dos anos. Obrigada por acreditarem sempre em mim, mesmo quando eu própria não acreditava. Foram a minha maior fonte de inspiração e força.

À minha irmã, Ana, companheira de vida, de casa e de estudo, agradeço pela compreensão, paciência e por ser sempre uma fonte de motivação e alegria na minha vida. Obrigada por me teres amparado em todos os momentos que precisei, e por me encorajares a dar sempre o meu melhor.

Ao Rui, agradeço pelo amor, compreensão, por acreditar em mim e por me ter dado a força que tantas vezes precisei, especialmente nos momentos mais desafiantes. Agradeço também aos seus pais e irmão, por todo o carinho e força.

À tia Celina e aos primos Dina e Mário Rui, obrigada por terem tornado esta jornada mais acolhedora, e por terem sido o meu porto seguro em Lisboa.

Às minhas queridas amigas e colegas de curso, Lurdes, Sofia, Vera, Daniela e Luísa, agradeço por cada momento partilhado, pelas conversas, pelo apoio e motivação durante esta jornada e por terem sido, tantas vezes, casa e amparo. A vossa amizade tornou este percurso muito mais leve e significativo.

À Mónica e à Maria Inês por terem sido mais do que colegas de casa, e por se terem tornado a família que me acolheu. Por me terem ajudado na integração em Lisboa e por me mostrarem que sou capaz de tudo, independentemente dos obstáculos pelos quais tenha de passar.

À minha amiga Dani, por ter sido sempre um grande apoio, mesmo à distância. Obrigada pela amizade, força, motivação e inspiração.

Ao Doutor Jaime Segal, amigo de longa data, obrigada pelo cuidado, apoio e incentivo demonstrados ao longo dos anos.

Aos professores, tutores e doentes que de uma forma ou de outra deixaram um pouco de si em mim, o meu muito obrigada.

O que te orgulha ao olhar para trás no teu percurso?

Não ter desistido apesar dos inúmeros desafios que surgiram ao longo do percurso.

O que aprendeste sobre ti nesta Faculdade?

Que sou capaz de realizar tudo a que me proponho com muita dedicação e organização.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

CAPOX - Capecitabina e Oxaliplatina

CPC - *Combined Positive Score* (Pontuação Positiva Combinada)

EBV - Epstein-Barr Vírus

ECOG PS - *ECOG Performance Status*

EDA - Endoscopia Digestiva Alta

EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor* (Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico)

ESMO - *European Society for Medical Oncology* (Sociedade Europeia de Oncologia Médica)

FLOT - Fluorouracilo/5-FU, Leucovorina/Ácido Folínico, Oxaliplatina e Docetaxel

FOLFOX - Leucovorina/Ácido Folínico, Fluorouracilo e Oxaliplatina

HER2 - *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (Recetor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano)

mOS - *median Overall Survival* (Sobrevivência global mediana)

mPFS - *median Progression-Free Survival* (Progressão livre de doença mediana)

MSI - *Microsatellite Instability* (Instabilidade de Microssatélites)

MSS - *Microsatellite Stable* (Estabilidade de Microssatélites)

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

NGS - *Next-Generation Sequencing*

NTRK - *Neurotrophic tropomyosin-related kinase*

OS - *Overall Survival* (Sobrevivência global)

PD-L1 - *Programmed Death-Ligand 1*

PET-TC - *Positron Emission Tomography and Computed Tomography* (Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada)

PFS - *Progression-free survival* (Progressão livre de doença)

RM - Ressonância Magnética

RTK - *Receptor Tyrosine Kinase* (Recetor com atividade de cinase de tirosina)

TC - Tomografia Computorizada

TCGA - *The Cancer Genome Atlas*

TMB - *Tumor mutational burden* (Carga mutacional tumoral)

Introdução

O cancro gástrico constitui uma das cinco neoplasias mais frequentes a nível mundial, sendo a quarta principal causa de morte por cancro, com mais de 1 Milhão de casos identificados em 2020 (Ilic & Ilic, 2022). A sua incidência varia de acordo com a localização geográfica, identificando-se um maior número de casos na Ásia Oriental, Europa de Leste e América do Sul, e afeta o dobro de indivíduos do sexo masculino quando comparado com o sexo feminino (Alharbi et al., 2022; Ilic & Ilic, 2022). É uma doença multifatorial, com alguns fatores de risco identificados, nomeadamente: infeção por *Helicobacter pylori*, consumo elevado de sal e de alimentos fumados, baixo consumo de legumes e frutas, tabagismo e alcoolismo, essencialmente associados a neoplasias do estômago distal, enquanto a obesidade e a doença do refluxo gastroesofágico associam-se, predominantemente, a neoplasias do estômago proximal/cárdia e da junção gastroesofágica (Ilic & Ilic, 2022; Lordick et al., 2022).

Paralelamente à diminuição da sua incidência global ao longo das últimas décadas, tem-se verificado um aumento de casos em jovens adultos (idade < 50 anos) (Guan et al., 2023). Além disto, a localização anatómica do tumor primário também tem sofrido alterações, tendo-se registado uma diminuição de neoplasias no estômago distal e um aumento de neoplasias no estômago proximal/cárdia e na junção gastroesofágica (Businello et al., 2021). Estas características parecem relacionar-se com o estilo de vida atual, com aumento da prevalência de obesidade, doença do refluxo gastroesofágico e modificação do microbioma gástrico (Lei et al., 2022).

Por apresentarem poucos sintomas, a maioria dos doentes, no momento do diagnóstico, já apresenta doença metastática (Guan et al., 2023). Assim, a sua morbimortalidade associa-se, frequentemente, ao diagnóstico tardio (Reizine et al., 2020). Este aspeto contribui para um prognóstico desfavorável e uma elevada taxa de recorrência da doença (Lei et al., 2022).

A maioria das neoplasias gástricas (90-95%) são classificadas como adenocarcinomas, enquanto outros tipos, como linfoma, sarcoma ou tumores neuroendócrinos, são raros (Ilic & Ilic, 2022; Lei et al., 2022). Por se tratar de uma doença heterogénea, surgiram várias classificações que permitem subdividir os

adenocarcinomas gástricos de acordo com as suas características histopatológicas e, mais recentemente, de acordo com as suas características moleculares (Lei et al., 2022).

A classificação histopatológica mais frequentemente utilizada é a classificação de Lauren, que divide os adenocarcinomas gástricos em subtipos intestinal, difuso e indeterminado, de acordo com a sua aparência ao microscópio (Businello et al., 2021; Onoyama et al., 2022). No que toca à classificação molecular, a primeira foi proposta por *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), e divide-os em quatro subtipos: tumores associados ao Vírus Epstein-Barr (EBV), tumores com elevada instabilidade de microssatélites (MSI), tumores geneticamente estáveis (GS) e tumores com instabilidade cromossómica (CIN) (Businello et al., 2021). Apesar de existirem diferentes tipos de classificações, estas não são suficientes para estratificar os doentes para implementação de tratamento personalizado (Guan et al., 2023; Pellino et al., 2019).

Atualmente, as principais estratégias terapêuticas no adenocarcinoma gástrico incluem a cirurgia e a quimioterapia, dependendo do estadiamento da doença. O estadiamento dos doentes é feito com base no sistema TNM (*tumor-node-metastasis*), proposto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Em estadios iniciais (Estadio IA), a ressecção endoscópica ou cirúrgica constitui a principal abordagem. Nos tumores localmente avançados ressecáveis (Estadios IB-III) a terapêutica *standard* consiste na cirurgia (gastrectomia radical com linfadenectomia D2) associada a quimioterapia perioperatória (4 ciclos antes e depois da cirurgia). Doentes capazes de tolerar a toxicidade inerente realizam um esquema triplo de quimioterapia, esquema FLOT, que inclui fluoropirimidina (5-FU/fluorouracilo ou capecitabina), composto de platina (oxaliplatina) e docetaxel. No caso de intolerância, pode ser realizado um esquema duplo com fluoropirimidina e oxaliplatina. Na eventualidade dos doentes terem sido submetidos a cirurgia sem esquema de quimioterapia pré-operatória, estes devem realizar quimioterapia adjuvante com esquema duplo (fluoropirimidina com oxaliplatina) durante 6 meses. Já nos tumores localmente avançados não ressecáveis e/ou metastizados (Estadio IV) a quimioterapia constitui a principal abordagem terapêutica. Como 1ª linha está recomendado o esquema duplo com fluoropirimidina (5-FU/fluorouracilo ou capecitabina) e compostos de platina (oxaliplatina) (esquema FOLFOX). Na presença de intolerância à platina poderá ser usado irinotecano (Lordick et al., 2022).

A sobrevivência global mediana (mOS) de doentes em estadio IV tratados com regimes de quimioterapia convencionais é de cerca de 12 meses (Guan et al., 2023). Quando estes apresentam metastização no sistema nervoso central o prognóstico é pior, apresentando uma mOS de 8 meses (Zhu et al., 2024). Dado o prognóstico pouco satisfatório e a toxicidade inerente a estes esquemas, a procura por novas estratégias terapêuticas, nomeadamente imunoterapia e terapêutica molecular dirigida, tem ganho um maior destaque (Businello et al., 2021; Lordick et al., 2022). A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) recomenda, atualmente, a avaliação do estado de HER2, PD-L1 e a presença de instabilidade de microssatélites (MSI) em doentes com neoplasia gástrica metastática. Nos casos em que seja identificada sobreexpressão de HER2 os doentes beneficiam da associação de trastuzumab (um anticorpo monoclonal anti-HER2) à quimioterapia *standard* (Lordick et al., 2022). A sua aprovação baseou-se no ensaio clínico ToGA, em que se constatou benefício em termos de sobrevivência global no grupo de doentes tratado com esquema *standard* de quimioterapia e trastuzumab comparativamente aos que foram tratados apenas com quimioterapia: mOS 13.8 vs. 11 meses, respetivamente, HR 0.74, $p=0.0046$ (Ajani et al., 2022). Tumores com expressão de PD-L1 com *Combined Positive Score* (CPS) ≥ 5 ou ≥ 10 beneficiam da associação inibidores de checkpoint imunológico anti-PD-1, como o nivolumab ou pembrolizumab, respetivamente. O ensaio clínico CheckMate 649 demonstrou benefício em termos de sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão (PFS) no grupo de doentes tratado com a associação de quimioterapia e nivolumab comparado com a quimioterapia isolada (OS 14.4 vs. 11.1 meses, $p<0.0001$; PFS 7.7 vs. 6 meses, $P<0.0001$) (Ajani et al., 2022). O ensaio clínico KEYNOTE-590 culminou com a aprovação do pembrolizumab associado à quimioterapia, em neoplasias do esófago em estadio avançado, incluindo adenocarcinomas do esófago e da junção gastroesofágica, por apresentar melhoria em termos sobrevivência global, quando comparado com a utilização de quimioterapia associada a placebo (mOS 11.6 meses vs. 9.9 meses, HR 0.74) (Ajani et al., 2022; Sun et al., 2021).

De acordo com *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a carga mutacional do tumor (*tumor mutational burden*, TMB) e as fusões génicas de *neurotrophic tropomyosin-related kinase* (NTRK) também têm impacto na abordagem

clínica dos doentes com neoplasia gástrica em estadios avançados, principalmente em 2ª linha. Em tumores com fusão do gene NTRK é possível utilizar entrectinib ou larotrectinib. Se o tumor apresentar uma elevada carga mutacional, é preconizada a utilização de pembrolizumab (Ajani et al., 2022).

Nas linhas subsequentes, dependendo do contexto, podem ser utilizados: ramucirumab-paclitaxel (na ausência de contraindicações para terapêutica antiangiogénica e quimioterapia), monoterapia com ramucirumab (se existirem contraindicações para quimioterapia), taxano ou irinotecano (se existirem contraindicações para terapêutica antiangiogénica) e monoterapia com pembrolizumab (se elevada instabilidade de microssatélites, MSI-H). Doentes tratados previamente com 2 linhas terapêuticas podem ainda realizar trifluridina-tipiracilo (Lordick et al., 2022).

O caso clínico que se segue refere-se a um doente de 44 anos, com adenocarcinoma gástrico com metastização do sistema nervoso central, ganglionar e hepática *ab initium*. Perante ausência de expressão de HER2, PD-L1 ou instabilidade de microssatélites, foi solicitado um painel NGS que identificou uma amplificação do recetor do fator de crescimento epitelial (EGFR). Após discussão em *Molecular Tumor Board*, e apesar da escassez de evidência no momento, perante progressão de doença sob 1ª linha de quimioterapia (fluoropirimidina/oxapliplatina), em agosto de 2022, iniciou 2ª linha com irinotecano/cetuximab, mantendo esta terapêutica até janeiro de 2024, 17 meses de terapêutica dirigida, com resposta e tolerância.

A apresentação deste caso permite discutir a abordagem ao adenocarcinoma gástrico metastático com amplificação EGFR e o papel do NGS neste tipo de neoplasias. É, por isso, realçada a importância da pesquisa de alterações moleculares que possam ser relevantes para definição de novas estratégias terapêuticas personalizadas, principalmente em doentes jovens e/ou com bom *performance status*.

Caso Clínico

Indivíduo do sexo masculino, com 44 anos, ECOG *Performance Status* (ECOG PS) 0, sem antecedentes pessoais relevantes, que em setembro de 2021 recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de cefaleias intensas, com um mês de evolução, com fraca cêdência a analgésicos, nomeadamente ao paracetamol. Após avaliação clínica e sem identificação de causa evidente para as queixas mencionadas, realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE), que identificou três nódulos com captação de contraste no hemisfério cerebeloso direito e outro nódulo no hemisfério cerebeloso esquerdo, com presença de edema perilesional.

Perante suspeita de neoplasia metastática e com origem primária a esclarecer, a 20 de setembro de 2021, foi realizada TC tóraco-abdómino-pélvica (TC-TAP) que identificou múltiplas formações adenopáticas adjacentes à pequena curvatura gástrica, a maior com 31 mm. Neste contexto, a 23 de setembro, efetuou uma endoscopia digestiva alta (EDA), em que se identificou uma lesão vegetante e ulcerada na junção gastroesofágica com extensão até à vertente proximal da pequena curvatura gástrica, tendo sido classificada como Siewert III (Fig. 1A). Foram realizadas múltiplas biópsias da lesão, que documentaram adenocarcinoma pouco diferenciado (Grau 3), sem expressão de HER2 ou PD-L1 e com manutenção da expressão de proteínas de *mismatch repair* (*Microsatellite Stable*, MSS). Adicionalmente, a 15 de outubro de 2021, realizou PET-TC que confirmou a presença de uma extensa lesão maligna do esófago distal, da junção gastroesofágica e do fundo gástrico com múltipla metastização ganglionar supra e infradiafragmática, hepática e cerebelosa. Os achados no sistema nervoso central foram avaliados com maior pormenor através de ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) (Fig. 2A).

Face a doença em estadio IV, o doente foi proposto para 1ª linha de quimioterapia, a título paliativo, com esquema CAPOX (capecitabina e oxaliplatina). Completou 1 ciclo em outubro de 2021, tendo sido posteriormente alterado para o esquema FOLFOX (ácido folínico/leucovorina, 5-FU/fluorouracilo e oxaliplatina), após colocação de cateter venoso central totalmente implantado. Em novembro de 2021, foi submetido a radioterapia externa, holocraniana, com uma dose total de 30 Gray, dividida em 10 sessões durante 2 semanas.

Perante ausência de expressão de HER2, PD-L1 e de instabilidade de microssatélites, e para melhor caracterização molecular, foi realizado um painel *Next-Generation Sequencing* alargado em tecido tumoral, no qual foi detetada amplificação do recetor do fator de crescimento epitelial (EGFR).

Entre novembro de 2021 e março de 2022, o doente cumpriu 9 ciclos de quimioterapia com esquema FOLFOX. Em abril de 2022, por se constatar estabilização da doença (sem evidência de progressão das lesões anteriormente descritas e sem surgimento de novas em RM-CE e TC-TAP) (Fig. 2B e 3A), iniciou terapêutica de manutenção com capecitabina em monoterapia. Após evidência de progressão à 1ª linha de tratamento (Fig. 3B), em junho de 2022, e dado a identificação da amplificação de EGFR, o caso foi discutido em reunião de *Molecular Tumor Board*, tendo sido sugerida a utilização de cetuximab (anti-EGFR) associado a irinotecano, em regime *off label*. Após discussão com o doente e submissão do pedido à Comissão de Farmácia e Terapêutica, o doente iniciou, em agosto de 2022, o esquema quinzenal: cetuximab seguido de irinotecano. Após 2 meses de terapêutica dirigida, em outubro de 2022, a TC-TAP demonstrou relativa estabilidade do tumor primário e resposta parcial das metástases, com desaparecimento da globalidade das adenopatias, redução dimensional superior a 40% das metástases hepáticas e sem surgimentos de lesões de novo. Em janeiro de 2023 a RM-CE evidenciou estabilidade da doença ao nível do sistema nervoso central (Fig. 2C).

Em maio de 2023, por quadro de hemorragia digestiva alta, com impacto persistente nos valores de hemoglobina, realizou nova EDA que demonstrou a lesão tumoral gástrica com extensas áreas ulceradas, perda do padrão de superfície e áreas com marcada distorção de criptas e do padrão vascular (Fig. 1B). Deste modo, foi submetido a radioterapia hemostática dirigida à lesão tumoral gástrica, tendo cumprido uma dose total de 20 Gray, dividida em 5 sessões durante 1 semana entre 24 e 30 de maio.

Até janeiro de 2024, o doente cumpriu um total de 36 ciclos de irinotecano e 34 de cetuximab, contabilizando-se 17 meses desde o início da terapêutica dirigida e sem deteção de progressão da doença (Fig. 2C e 3C). Manteve-se com resposta clínica e imagiológica e boa tolerância ao tratamento, destacando-se como eventos adversos *rash* acneiforme na região interescapular, pernas e braços e episódios de náuseas, vômitos e

diarreia, todos de grau 1-2 (de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) e facilmente controlados com terapêutica de suporte.

Perante surgimento e agravamento progressivo de refluxo gastroesofágico e disfagia, inicialmente para sólidos e posteriormente para líquidos, acompanhado de episódios diários de vômitos de pequeno volume que se tornaram mais frequentes e volumosos e após evidência de aumento da lesão tumoral gástrica em EDA (Fig. 1C) e reavaliação imagiológica com TC-TAP e RM-CE, foi assumida nova progressão da doença. Depois de discussão em reunião multidisciplinar e em equipa de tumores digestivos, foi decidido colocar prótese gástrica metálica e iniciar 3^a linha com paclitaxel semanal, mantendo o bloqueio EGFR com cetuximab.

O doente manteve-se com esta terapêutica até à data da última avaliação, no âmbito deste trabalho, em março de 2024, com aparente resposta e tolerância (Fig.4).



Figura 1

A) EDA de 23/09/2021. Evidência na junção gastroesofágica de lesão vegetante e ulcerada que ocupa quase toda a circunferência (Siewert tipo III).

B) EDA de 02/05/2023. Na vertente gástrica do cárdia e continuando-se pela pequena curvatura, observa-se lesão polipoide com extensas áreas ulceradas, perda do padrão de superfície e áreas com marcada distorção de criptas e do padrão vascular.

C) EDA de 11/12/2023. Observa-se lesão exofítica conhecida, ao longo da pequena curvatura, com dimensões superiores às documentadas previamente. Noção de crescimento tumoral.

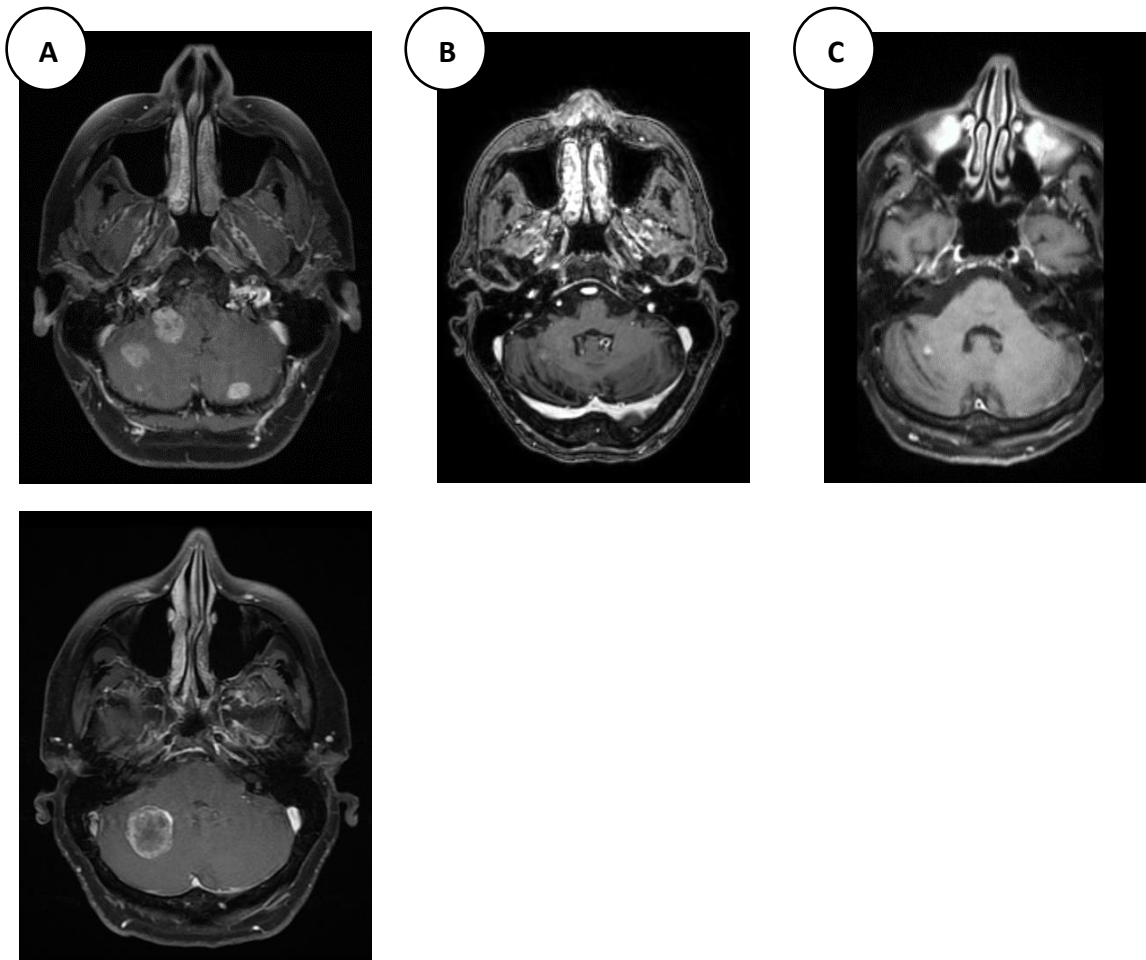


Figura 2

A) RM-CE de 20/10/2021. Evidência de três nódulos com captação de contraste no hemisfério cerebeloso direito (a lesão mais volumosa é subcortical, no centro medular) e outro no córtex pósterio-inferior do hemisfério cerebeloso esquerdo.

B) RM-CE de 07/02/2022. Redução franca das lesões do sistema nervoso central e ausência de edema perilesional após 5 ciclos de FOLFOX.

C) RM-CE de 24/01/2023. Estabilidade da doença após 5 meses com esquema irinotecano e cetuximab.

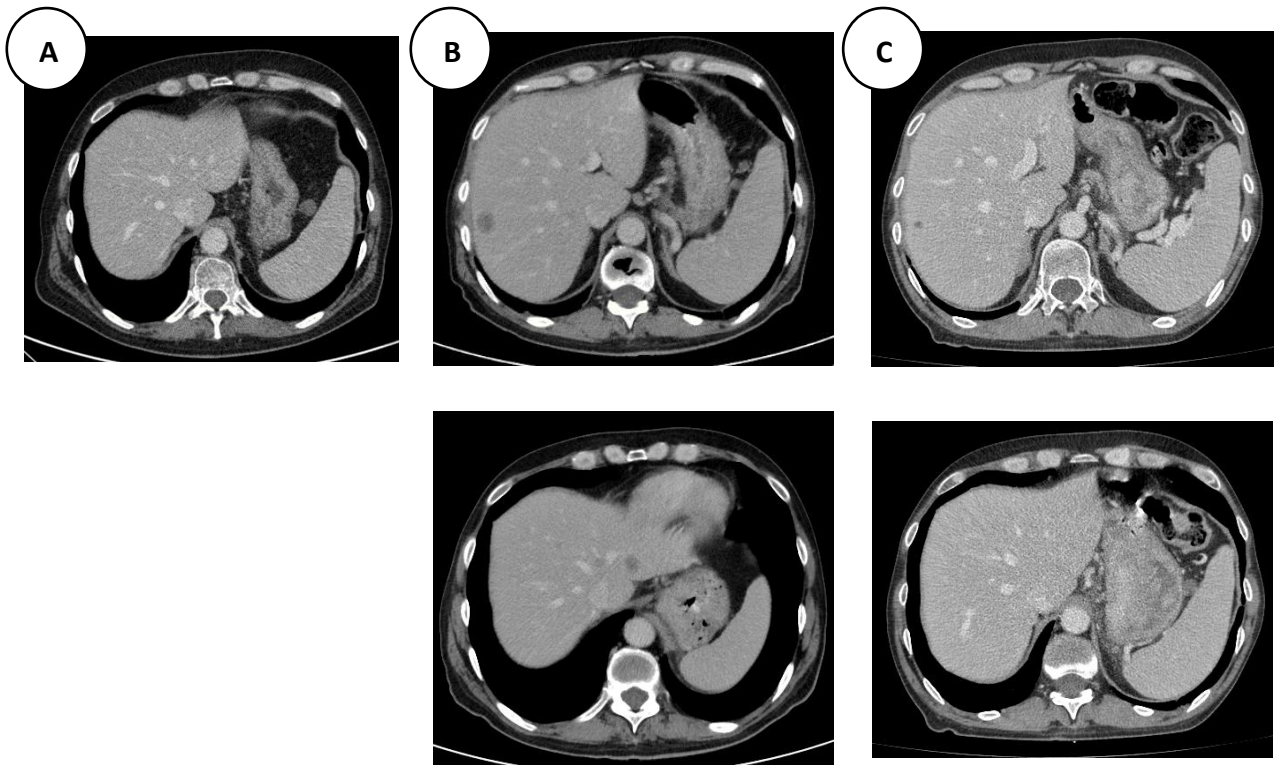


Figura 3

A) TC-TAP de 24/03/2022. Estabilidade da doença após 9 ciclos de quimioterapia com esquema FOLFOX.

B) TC-TAP de 11/06/2022. Evidência de progressão de doença após 2 meses de terapêutica de manutenção com capecitabina em monoterapia. Destaca-se surgimento de várias lesões hepáticas hipocaptantes suspeitas de lesões secundárias.

C) TC-TAP de 15/04/2023. Estabilidade da doença após 8 meses com esquema irinotecano e cetuximab.



Figura 4 – Linha temporal do doente, em que se destacam os principais aspetos da evolução da doença e estratégias terapêuticas utilizadas. Saliencia-se que o período de estabilidade da doença foi superior sob 2ª linha terapêutica (entre agosto de 2022 e janeiro de 2024) do que sob 1ª linha (entre outubro de 2021 e junho de 2022). Abreviaturas: CAPOX, Capecitabina e Oxaliplatina; FOLFOX, Leucovorina/Ácido Fólnico, Fluorouracilo e Oxaliplatina; NGS, *Next-Generation Sequencing*; MTB, *Molecular Tumor Board*; CFT, Comissão de Farmácia e Terapêutica; QT, Quimioterapia.

Discussão

Os adenocarcinomas gástricos representam a maioria das neoplasias gástricas e a sua heterogeneidade motivou o desenvolvimento de classificações histopatológicas, como a classificação de Lauren, e classificações moleculares, como a da TCGA (Businello et al., 2021; Lei et al., 2022; Onoyama et al., 2022).

O estadiamento destes tumores, conforme o sistema TNM proposto pela AJCC, permite definir a estratégia terapêutica mais adequada ao estadio da doença. As principais estratégias englobam a cirurgia e a quimioterapia. A ressecção endoscópica ou cirúrgica reserva-se ao estadio IA. Nos estadios IB a III o tratamento consiste na realização de quimioterapia perioperatória, mais comumente com esquema FLOT, seguido de cirurgia gástrica com linfadenectomia D2. No Estadio IV, a quimioterapia com esquema duplo de fluoropirimidina e compostos de platina, constitui a principal abordagem terapêutica. A determinação da amplificação de HER2, do nível de expressão de PD-L1 e da presença de instabilidade de microssatélites em adenocarcinomas gástricos metastáticos é recomendada pelas *guidelines* europeias e americanas, dado o benefício de se associar trastuzumab, se presença de amplificação de HER2, ou imunoterapia com Nivolumab ou Pembrolizumab em tumores com expressão de PDL1 positiva. Em tumores com instabilidade de microssatélites ou com carga mutacional tumoral elevada, sabe-se que estes acarretam melhores respostas à imunoterapia e que beneficiam da sua utilização em linhas posteriores, caso esta ainda não tenha sido introduzida previamente (Ajani et al., 2022; Lordick et al., 2022).

A divisão dos adenocarcinomas gástricos de acordo com as suas características moleculares e a identificação de alterações moleculares como alvos terapêuticos começa a ter implicações clínicas e prognósticas. Estas categorizações destacam a importância das vias de sinalização celular na carcinogénese, progressão, metastização e resposta à terapêutica. Entre muitas, destacam-se as vias de sinalização que envolvem EGFR/HER2, P53, PI3K, checkpoints imunológicos e moléculas de sinalização de adesão celular (Lei et al., 2022).

Os recetores com atividade de cinase de tirosina (RTK) têm um papel central na carcinogénese, progressão e proliferação tumoral. Nas neoplasias gástricas a família de recetores do fator de crescimento epidérmico humano (família ErbB) tem sido

amplamente estudada (Adashek et al., 2020). Esta família é composta por quatro membros: ErbB-1 (HER1 ou Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico, EGFR), ErbB-2 (HER2 ou Recetor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano), ErbB-3 (HER3 ou Recetor 3 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano) e ErbB-4 (HER4 ou Recetor 4 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano) (Arienti et al., 2019). A sua sinalização engloba um conjunto de redes que se sobrepõem e interligam, incluindo a via de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/Akt (PKB), a via Ras/Raf/MEK/ERK1/2 e a via da fosfolipase C (PLC γ) (Adashek et al., 2020).

A amplificação deste tipo de recetores constitui um *hallmark* na carcinogénese gástrica e gastroesofágica (Smyth et al., 2021). Nestas neoplasias, os recetores mais frequentemente alterados são o HER2 e o EGFR (Mosele et al., 2020). O EGFR é um oncogene bem conhecido e cerca de 5 a 10% dos doentes com neoplasia gástrica ou da junção gastroesofágica apresentam amplificação do gene EGFR e mais de 30% apresentam sobreexpressão deste recetor, o que se associa, frequentemente, a um pior prognóstico (Guan et al., 2023; Maron et al., 2022; Pellino et al., 2019). Embora já esteja aprovado o uso de terapêutica anti-HER2 em adenocarcinomas gástricos e gastroesofágicos metastáticos com amplificação do HER2, a utilização de terapêutica anti-EGFR em tumores gástricos com amplificação deste recetor não se encontra, ainda, estabelecida (Smyth et al., 2021).

A utilização de inibidores de EGFR, como anticorpos monoclonais (cetuximab, panitumumab e necitumumab) e inibidores de RTK (erlotinib, gefitinib, afatinib, lapatinib e osimertinib), está aprovada para o tratamento de várias neoplasias, nomeadamente cancro colorretal, carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço e cancro do pulmão de não pequenas células (Chidharla et al., 2023; Maron et al., 2018). Um dos anticorpos monoclonais anti-EGFR mais estudado na área do cancro gástrico e gastroesofágico é o cetuximab. Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico recombinante humano/rato IgG1 que se liga ao EGFR e inibe, de forma competitiva, a ligação do fator de crescimento epidérmico (EGF) e de outros ligandos, impedindo, por isso, a progressão da sinalização intracelular (Chidharla et al., 2023).

Dado o potencial terapêutico de inibidores de EGFR e a necessidade de implementar novas estratégias terapêuticas na neoplasia gástrica e gastroesofágica,

principalmente em contexto metastático, foram realizados vários ensaios clínicos, de fase I e II, que sugeriram um potencial benefício na utilização destes fármacos em doentes com adenocarcinoma gástrico e gastroesofágico, não molecularmente selecionados (Maron et al., 2018). Contudo, quando a sua utilização foi avaliada em estudos de maiores proporções, nomeadamente de Fase III, como EXPAND (cetuximab associado a quimioterapia, em primeira linha), REAL-3 (panitumumab associado a quimioterapia, em primeira linha) e COG (monoterapia com gefitinib, em segunda a quarta linhas), estes falharam em atingir os seus *endpoint* primários, pelo que não demonstraram um benefício significativo na sua utilização. Inclusive, o panitumumab demonstrou piores resultados em termos de sobrevivência quando comparado com o braço de controlo (Tabela 1) (Maron et al., 2018, 2022).

O ensaio clínico de fase III EXPAND, publicado em 2013, envolveu 904 doentes com adenocarcinoma gástrico avançado não ressecável (M0) ou metastático (M1) e distribuiu aleatoriamente os doentes por dois grupos: capecitabina e cisplatina com cetuximab *versus* capecitabina e cisplatina. A distribuição em termos de número e características em ambos os grupos eram semelhantes, sendo que a maioria dos doentes era do sexo masculino (74-75%), com idade média de 59-60 anos e a localização primária do tumor era essencialmente gástrica. A sobrevivência livre de progressão mediana (mPFS) no grupo em que foi administrada capecitabina e cisplatina com cetuximab foi de 4.4 meses (95% IC 4.2-5.5) vs. 5.6 meses (IC 95% 5.1-5.7) no grupo capecitabina e cisplatina isolada (HR = 1.09, IC 95% = 0.92-1.29, p=0.32), o que demonstrou que a adição de cetuximab à 1ª linha de quimioterapia, em doentes não selecionados molecularmente, não se justificava (Lordick et al., 2013).

O ensaio clínico de fase III REAL-3, também de 2013, envolveu 553 doentes com adenocarcinoma gastroesofágico localmente avançado ou metastático não tratado previamente, e dividiu-os aleatoriamente por dois grupos: epirrubicina, oxaliplatina e capecitabina com panitumumab *versus* epirrubicina, oxaliplatina e capecitabina. A distribuição foi igualmente semelhante, com a maioria dos doentes do sexo masculino (82-83%), idade média de 62-63 anos e localização do tumor primário essencialmente no esófago e junção gastroesofágica. A mOS no grupo em que foi administrado EOC com panitumumab foi de 8.8 meses (IC 95% 7.7-9.8) vs. 11.3 meses (IC 95% 9.6-13.0) no

grupo EOC (HR = 1.37, 95% IC = 1.07-1.76, p=0.013). Estes dados sugeriram, por isso, que não havia benefício na adição de panitumumab em doentes não selecionados molecularmente. Adicionalmente, foi relatado uma potencial interação entre o panitumumab e um ou mais constituintes do esquema EOC (Waddell et al., 2013).

O ensaio clínico de fase III COG, publicado em 2014, envolveu 449 doentes com progressão de neoplasia avançada do esófago ou da junção gastroesofágica (tipo I/II de Siewert) após quimioterapia, e dividiu os doentes aleatoriamente por dois grupos: gefitinib *versus* placebo. A distribuição por ambos os grupos foi semelhante, sendo que a maioria dos doentes eram do sexo masculino (82-84%), com idade média de 64.7-64.9 anos e com localização primária do tumor essencialmente esofágica. A mOS não diferiu entre os grupos, 3.73 meses para Gefitinib (IC 95% 3.23-4.50) vs. 3.67 meses para Placebo (IC 95% 2.97-4.37), (HR 0.90, IC 95% 0.74-1.09, p=0.29). A mPFS foi ligeiramente superior com Gefitinib 1.57 meses (IC 95% 1.23-1.90) vs. Placebo 1.17 meses (IC 95% 1.07-1.37), (HR 0.80, IC 95% 0.66-0.96, p=0.020). Apesar de não ter havido diferença significativa entre os grupos, o gefitinib foi bem tolerado e melhorou, ligeiramente, a sobrevivência livre de progressão, o controlo da doença e os resultados relatados pelos doentes, pelo que a sua utilização poderia ser ponderada nos casos de progressão de doença após quimioterapia (Dutton et al., 2014).

Os ensaios clínicos anteriormente mencionados não demonstraram qualquer benefício significativo na sobrevivência dos doentes ao utilizarem agentes específicos contra EGFR. Após estes resultados desanimadores, a comunidade científica acabou por desinvestir na realização de mais ensaios clínicos que estudassem a utilização destes fármacos em adenocarcinomas gástricos e gastroesofágicos (Maron et al., 2018). Porém, é importante realçar que estes estudos foram realizados em populações de doentes não selecionados, isto é, em que o estado de EGFR não foi previamente avaliado à instituição da terapêutica dirigida. Tendo em conta que a amplificação e sobreexpressão de EGFR apenas surgem numa minoria dos casos, o benefício resultante da associação de agentes anti-EGFR à terapêutica *standard* poderá não ser globalmente significativa. Análises retrospectivas baseadas na pesquisa de biomarcadores nos doentes admitidos nos ensaios EXPAND e COG, vieram sugerir que há um benefício significativo na

sobrevivência destes quando os inibidores de EGFR são utilizados em doentes com sobreexpressão ou amplificação de EGFR (Maron et al., 2022).

Neste contexto, foi desenvolvido um estudo prospetivo, publicado em 2018, e que envolveu 363 doentes com adenocarcinoma gastroesofágico. 223 doentes foram recrutados de forma retrospectiva (os dados foram obtidos após o tratamento) e 140 foram recrutados de forma prospetiva (foram incluídos no estudo antes de iniciarem o tratamento). Numa primeira fase foi definida a incidência da amplificação de EGFR numa coorte de doentes com adenocarcinoma gástrico em diferentes estadios, avaliando, posteriormente, a correlação entre o número de cópias do gene e os níveis de expressão da proteína. 140 doentes com adenocarcinoma gastroesofágico em estadio IV (em qualquer linha terapêutica) foram seguidos prospetivamente ao longo de 27 meses, com a intenção de tratar com terapêutica anti-EGFR. Perante a identificação de amplificação EGFR, e quando elegíveis para tratamento, estes doentes eram tratados com anticorpos monoclonais anti-EGFR. No decorrer do estudo, foram identificados 8 doentes com amplificação EGFR, 75% eram do sexo masculino, com idade média 61.5 anos e com localização primária do tumor essencialmente no esófago ou junção gastroesofágica. 7 doentes foram tratados com: FOLFOX com ABT-806 (1ª linha, n=3), FOLFIRI com cetuximab (2ª linha, n=1) e cetuximab (3ª-4ª linhas, n=3 casos). Com estas terapêuticas foram obtidos os seguintes resultados: taxa de resposta objetiva de 58% (4/7), taxa de controlo de doença de 100% (7/7) e mPFS de 10 meses (quase o dobro da mPFS em relação à quimioterapia standard de 1ª linha) (Maron et al., 2018).

Outro estudo retrospectivo relativamente recente, publicado em 2022, evidenciou que a utilização de um inibidor de EGFR, isoladamente ou em associação à quimioterapia *standard*, em doentes com adenocarcinoma gastroesofágico metastático, devidamente selecionados por apresentarem amplificação ou sobreexpressão de EGFR, levou a uma taxa de resposta objetiva, uma sobrevivência livre de progressão e uma sobrevivência global superiores quando comparado com o *standard of care* (Maron et al., 2022). Este estudo englobou 60 doentes com adenocarcinoma gastroesofágico metastático ou irressecável com amplificação EGFR. Cerca de 80% era do sexo masculino, com idade média 58 anos e localização primária do tumor no esófago/junção gastroesofágica. 60 doentes receberam inibidores de EGFR, dos quais 31 doentes receberam

concomitantemente quimioterapia. Foi administrado cetuximab (n=27), ABT-806 (n=13), panitumumab (n=10), gefitinib (n=5), erlotinib (n=3), cetuximab com afatinib (n=1) e cetuximab com erlotinib (n=1). A taxa de resposta objetiva foi de 43%, com uma mPFS de 4.6 meses (IC 95%, 3.5-6.4). Os doentes que receberam inibidores de EGFR em 1ª, 2ª e 3ª linhas atingiram uma mOS de 20.6 meses (IC 95%, 13.5 – não atingido), 9 meses (IC 95%, 7.9 – não atingido) e 8.4 meses (IC 95%, 7.6-Não atingido), respetivamente. Estes resultados vieram sugerir a importância da combinação de quimioterapia com terapêutica dirigida em doentes molecularmente selecionados por apresentarem amplificação EGFR (Maron et al., 2022).

O ensaio de fase II, PANGEA, publicado em 2021, demonstrou resultados semelhantes ao utilizar uma terapêutica personalizada baseada na presença ou ausência de biomarcadores como HER2, EGFR, MET e FGFR2. O tratamento de doentes com adenocarcinoma gastroesofágico metastático com a associação de quimioterapia *standard* e um anticorpo monoclonal compatível com o biomarcador encontrado, resultou numa mOS de cerca 15.7 meses, significativamente superior quando comparado à terapêutica *standard* com quimioterapia (12 meses) (Catenacci et al., 2021). Este ensaio englobou 80 doentes com adenocarcinoma gastroesofágico metastático, dos quais 68 foram alocados no grupo com intenção de tratar com tratamento personalizado (ITT-PTS) e 12 foram alocados ao grupo sem intenção de tratar (non-ITT). No grupo ITT-PTS 78% eram do sexo masculino, com idade média 61 anos e a localização primária do tumor, na maior parte dos casos, era na junção gastroesofágica (tipo I/II/III). Foi utilizado um esquema de quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOTAX) em associação a um anticorpo monoclonal adaptado à alteração molecular encontrada no tumor do doente: nivolumab (se PD-L1 positivo, MSI-H, TMB ou EBV positivo), trastuzumab (se amplificação HER2), ABT-086 (se amplificação ou sobreexpressão EGFR), bemarituzumab (se amplificação FGFR2) ou ramucirumab (se MAPK/PIK3CA aberrante). Com esta abordagem foram obtidos os seguintes resultados: taxa de sobrevivência ao final de 1 ano 66% (IC 95%, 54%–76%), com uma mOS de 15.7 meses (IC 95%, 13.4–17.7). O tempo médio até falência da terapêutica foi de 13.6 meses, taxa de resposta em 1ª linha foi de 74% e a taxa de controlo de doença foi de 99%, com uma mPFS de 8.2 meses (IC 95% 7.3-9.6) (Catenacci et al., 2021).

Assim, os resultados mais recentes apoiam a hipótese de que apenas o subgrupo de doentes com adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico metastático com amplificação ou sobreexpressão de EGFR obterá benefício clínico resultante da adição de agentes anti-EGFR à terapêutica *standard* (Guan et al., 2023; Maron et al., 2022). Este tipo de publicações permitiu que alguns doentes com estas características fossem tratados com inibidores de EGFR em ensaio clínico ou em contexto *off label*, melhorando o seu prognóstico significativamente (Maron et al., 2022). Apesar de escassos, na literatura encontram-se igualmente disponíveis relatos de casos de doentes com adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico que iniciaram terapêutica dirigida anti-EGFR, nomeadamente com cetuximab (Tabela 1).

Perante os resultados recentemente apresentados, a utilização destes agentes torna-se particularmente relevante em doentes jovens e/ou com bom estado geral (ECOG PS 0-1), em que não existem outras alternativas viáveis, e que de outro modo teriam um prognóstico ainda mais limitado.

Artigo	Tipo de estudo	Terapêutica utilizada	Análise basal estado de EGFR	População	Resultados
(Lordick et al., 2013)	Ensaio clínico aleatorizado e aberto, Fase III	Capecitabina e Cisplatina com Cetuximab vs. Capecitabina e Cisplatina	Não avaliado	Doentes com adenocarcinoma gástrico avançado não ressecável (M0) ou metastático (M1)	mPFS: 4.4 meses (IC 95% 4.2-5.5) vs. 5.6 meses (IC 95% 5.1-5.7) (HR = 1.09, IC 95% = 0.92-1.29, p=0.32)
(Waddell et al., 2013)	Ensaio clínico aleatorizado e aberto, Fase III	Epirrubicina, Oxaliplatina e Capecitabina com Panitumumab vs. Epirrubicina, Oxaliplatina e Capecitabina	Não avaliado	Doentes com adenocarcinoma gastroesofágico localmente avançado ou metastático não tratado previamente	mOS: 8.8 meses (IC 95% 7.7-9.8) vs. 11.3 meses (IC 95% 9.6-13.0) (HR = 1.37, 95% IC = 1.07-1.76, p=0.013)
(Dutton et al., 2014)	Ensaio clínico, aleatorizado, Fase III	Gefitinib vs. Placebo	Não avaliado	Doentes com progressão de neoplasia avançada do esófago ou da junção gastroesofágica (tipo I/II de Siewert) após quimioterapia	mOS: 3.73 meses (IC 95% 3.23-4.50) vs. 3.67 meses (IC 95% 2.97-4.37) (HR 0.90, IC 95% 0.74-1.09, p=0.29). mPFS 1.57 meses (IC 95% 1.23-1.90) vs. 1.17 meses (IC 95% 1.07-1.37) (HR 0.80, IC 95% 0.66-0.96, p=0.020)
(Maron et al., 2018)	Estudo prospetivo	FOLFOX com ABT-806 (1ª linha, n=3) FOLFIRI com Cetuximab (2ª linha, n=1) Cetuximab (3ª-4ª linhas, n=3)	Avaliado (por NGS, FISH ou IHC)	Doentes com adenocarcinoma gastroesofágico metastático com amplificação EGFR	Resposta objetiva em 57% (4/7), controlo da doença em 100% (7/7) e mPFS de 10 meses

(Catenacci et al., 2021)	Ensaio Clínico, Fase II, aberto, de braço único, <i>type II expansion-platform trial</i>	<p>Quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFTAX) com anticorpos monoclonais adaptados aos perfis moleculares do tumor</p> <p>Nivolumab (se PDL1 +, MSI elevada, TMB ou EBV+)</p> <p>Trastuzumab (Amplificação HER2)</p> <p>ABT-086 (Amplificação ou sobreexpressão EGFR)</p> <p>Bemarituzumab (Amplificação FGFR2)</p> <p>Ramucirumab (MAPK/PIK3CA aberrante)</p>	Avaliado (por NGS)	Doentes com adenocarcinoma gastroesofágico metastático	<p>Taxa de sobrevivência de 1 ano foi 66% (IC 95%, 54%-76%) e a mOS 15.7 meses (IC 95%, 13.4-17.7).</p> <p>A taxa de resposta em 1ª linha foi de 74%, a taxa de controlo de doença foi de 99% e a mPFS 8.2 meses (IC 95%, 7.3-9.6)</p>
(Maron et al., 2022)	Estudo retrospectivo	<p>60 doentes receberam Inibidores de EGFR. Destes, 31 doentes receberam também quimioterapia.</p> <p>Cetuximab (n=27)</p> <p>ABT-806 (n=13)</p> <p>Panitumumab (n=10)</p> <p>Gefitinib (n=5)</p> <p>Erlotinib (n=3)</p> <p>Cetuximab com afatinib (n=1)</p> <p>Cetuximab com erlotinib (n=1)</p>	Avaliado (por NGS, ctDNA-NGS ou FISH)	Doentes com adenocarcinoma gastroesofágico metastático ou irressecável com amplificação EGFR	<p>Taxa de resposta objetiva de 43% com mPFS 4.6 meses (IC 95%, 3.5-6.4)</p> <p>Doentes que receberam EGFRi em 1ª, 2ª e 3ª linhas atingiram uma mOS de 20.6 meses (IC 95%, 13.5 – não atingido), 9 meses (IC 95%, 7.9 – não atingido) e 8.4 meses (IC 95%, 7.6-Não atingido), respetivamente</p>
(Casadei et al., 2009)	Caso Clínico (doente foi admitido em estudo Fase II)	Docetaxel e Cisplatina com Cetuximab, seguido de cirurgia	Não avaliado	Doente com adenocarcinoma gástrico metastático (carcinomatose peritoneal)	PFS 10 meses
(Adua et al., 2014)	Caso Clínico (doente foi admitido em estudo Fase II)	FOLFIRI com Cetuximab	Avaliado (não especificado)	Doente com adenocarcinoma gástrico metastático com sobreexpressão EGFR com progressão após cirurgia	PFS 95 meses

(Reizine et al., 2020)	Caso Clínico	Cetuximab com nivolumab	Avaliado (por NGS)	Doente com progressão de adenocarcinoma gástrico com amplificação EGFR e PD-L1 positivo após quimioterapia e cirurgia	Resposta clínica, serológica e radiológica completa
------------------------	--------------	-------------------------	--------------------	---	---

Tabela 1 – Artigos que avaliaram a introdução de inibidores de EGFR em tumores gástricos ou gastroesofágicos avançados/metastáticos.

Abreviaturas: EBV+, *Epstein-Barr Virus* Positivo; *ctDNA*, *circulating tumor DNA*; FISH, *fluorescence in situ hybridisation*; IHC, *Imunohistoquímica*; mOS, *median Overall Survival*; mPFS, *median Progression-Free Survival*; MSI, *Microsatellite Instability*; NGS, *Next-Generation Sequencing*; PFS, *Progression-Free Survival*; TMB, *Tumor mutational burden*;

Dados os resultados controversos obtidos em ensaios clínicos de fase III já relatados, a pesquisa de alterações no gene EGFR em neoplasias gástricas, por NGS, não se encontra formalmente definida nas *guidelines* acima mencionadas. Contudo, de acordo com *guidelines* orientadoras para utilização de NGS da ESMO de 2020, a realização de uma análise por NGS pode ser considerada relevante em doentes com neoplasia gástrica ou gastroesofágica metastática, caso exista a possibilidade de beneficiarem da integração em ensaios clínicos baseados em NGS. Referem ainda que, embora limitados, existem dados de análises prospetivas que demonstram algumas respostas em doentes com tumores gástricos metastáticos com amplificação de EGFR ou de MET tratados com cetuximab e crizotinib, respetivamente (Mosele et al., 2020).

A heterogeneidade intratumoral, intrapaciente e interpaciente é um dos principais obstáculos apontados ao desenvolvimento de novas terapêuticas sistémicas no cancro gástrico (Guan et al., 2023). Assim, a utilização de NGS pode constituir uma importante arma para desconstruir a complexidade destes tumores, uma vez que permite avaliar simultaneamente a presença de alterações em múltiplos genes, como HER2, EGFR e FGFR (Guan et al., 2023).

O relato deste caso clínico permite destacar a importância da utilização de técnicas de NGS em doentes com adenocarcinoma gástrico metastático. Tal como foi relatado, a instituição de terapêutica dirigida a alterações moleculares, nomeadamente à amplificação do EGFR, associado à quimioterapia *standard*, tem implicações em termos

de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. Tendo em conta que o doente apresentava metastização no sistema nervoso central à data do diagnóstico, o seu prognóstico era muito desfavorável, uma vez que a mOS nestes doentes é inferior quando comparado com doentes com adenocarcinoma gástrico estadio IV sem metastização no sistema nervoso central (mOS 8 meses vs. 12 meses, respetivamente) (Guan et al., 2023; Zhu et al., 2024). Porém, é de salientar que, sob 2ª linha terapêutica com cetuximab e irinotecano, apresentou uma PFS de cerca de 17 meses, o que representa um aumento relevante em termos de sobrevivência, principalmente na presença de metástases cerebrais. Além disto, o tempo sob 2ª linha terapêutica foi superior àquele que esteve sob 1ª linha (17 meses vs. 7 meses, respetivamente), o que é também um dado interessante e pouco frequente (Fig. 4). Além da reposta à terapêutica, também apresentou uma boa tolerabilidade, sem identificação de eventos de toxicidade *major*. Importa ainda destacar que, à data do diagnóstico e no momento da progressão da doença sob 1ª linha de quimioterapia, a evidência existente sobre os potenciais benefícios de terapêutica anti-EGFR, em casos semelhantes ao do caso clínico, era escassa, pelo que a decisão de implementar cetuximab não foi óbvia.

O facto da população de doentes com adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico metastático com amplificação EGFR ser tão reduzida, impõe dificuldades na realização de ensaios clínicos de fase III, que permitam estudar a eficácia e segurança da associação de terapêutica anti-EGFR à quimioterapia *standard* nestes doentes. Assim, a apresentação deste caso enfatiza a importância de reportar dados de vida real sobre a temática, o que permitirá, eventualmente, reforçar e estabelecer a importância e o benefício na associação deste tipo de terapêutica à quimioterapia *standard* em doentes seleccionados.

Conclusão

O cancro gástrico é uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial e o seu mau prognóstico associa-se, essencialmente, ao diagnóstico tardio. A quimioterapia constitui a principal terapêutica no contexto metastático, apesar de a sobrevivência global mediana (mOS) associada ser apenas 12 meses. Perante presença de metástases do sistema nervoso central, a mOS é inferior, e ronda os 8 meses.

O conhecimento do perfil molecular do tumor permite ultrapassar alguns obstáculos identificados ao longo das últimas décadas, nomeadamente no que toca à heterogeneidade intratumoral. Deste modo, nos últimos anos, foram aprovadas terapêuticas moleculares dirigidas a alvos, como o trastuzumab (se tumor apresentar amplificação de HER2) e imunoterapia, como nivolumab (se PD-L1 positivo) ou pembrolizumab (se PD-L1 positivo, elevada instabilidade de microssatélites ou TMB). A personalização da terapêutica ao doente e ao perfil molecular do tumor permitirá, possivelmente, obter uma melhoria na sobrevivência dos doentes, alterando o prognóstico desta doença, particularmente em estadios avançados.

O caso clínico apresentado permitiu demonstrar o benefício da associação de terapêutica anti-EGFR à quimioterapia num doente com neoplasia gástrica estadio IV, com metastização no sistema nervoso central e com amplificação EGFR. Por evidência de progressão de doença sob 1ª linha de quimioterapia e dado a presença de amplificação EGFR, instituiu-se terapêutica dirigida com um agente anti-EGFR, o cetuximab, em associação com irinotecano. Este esquema resultou numa sobrevivência livre de progressão de 17 meses, com resposta e tolerância, o que acabou por ultrapassar largamente a sobrevivência expectável, graças ao facto de se ter encontrado esta alteração.

Apesar de os ensaios de fase III (EXPAND, REAL-3 e COG) não terem demonstrado benefício na adição de inibidores de EGFR à terapêutica *standard*, estudos mais recentes demonstraram que a utilização de terapêutica dirigida em doentes devidamente selecionados com amplificação do gene EGFR ou sobreexpressão do recetor, permite aumentar a sobrevivência dos doentes com cancro gástrico ou da junção gastroesofágica metastática. Dado que a população com adenocarcinoma gástrico metastático com amplificação EGFR é muito reduzida (cerca de 5%), torna-se difícil desenvolver ensaios

clínicos de fase III, em que seria possível avaliar a eficácia e segurança da associação de terapêutica anti-EGFR à quimioterapia *standard*. Assim, é importante que se reporte dados de vida real sobre esta temática, de forma a estabelecer o benefício na associação deste tipo de terapêutica à quimioterapia em casos selecionados.

Apesar de não estar formalmente detalhado nas recomendações europeias e americanas de cancro gástrico, o uso de *Next-Generation Sequencing* em tecido tumoral permite identificar alterações moleculares passíveis de serem utilizadas como alvos terapêuticos e com potencial impacto significativo na sobrevivência dos doentes com adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico metastático. Neste sentido, é expectável que nos próximos anos, este tipo de técnicas seja cada vez mais utilizado em doentes com neoplasia gástrica, principalmente em contexto metastático.

Embora a evolução no contexto metastático tenha sido notória, as alternativas terapêuticas existentes são escassas. Deste modo, é esperado que nos próximos anos o desenvolvimento da medicina de precisão permita aumentar as alternativas disponíveis, com principal foco na terapêutica molecular dirigida e imunoterapia.

Espera-se, portanto, que no futuro a terapêutica anti-EGFR seja aprovada para utilização em tumores gástricos e da junção gastroesofágica metastáticos com amplificação EGFR, à semelhança do que já acontece com o cancro colorretal, carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço e cancro do pulmão de não pequenas células.

Referências Bibliográficas

- Adashek, J. J., Arroyo-Martinez, Y., Menta, A. K., Kurzrock, R., & Kato, S. (2020). Therapeutic Implications of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in the Treatment of Metastatic Gastric/GEJ Cancer. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01312>
- Adua, D., Di Fabio, F., Llimpe, F. L. R., Pini, S., & Pinto, C. (2014). Long-term survival in an advanced gastric cancer patient treated with cetuximab in association with FOLFIRI: A case report. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 5(1). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.046>
- Ajani, J. A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Chao, J., Cooke, D., Corvera, C., Das, P., Enzinger, P. C., Enzler, T., Fanta, P., Farjah, F., Gerdes, H., Gibson, M. K., Hochwald, S., Hofstetter, W. L., Ilson, D. H., Keswani, R. N., Kim, S., Kleinberg, L. R., ... Pluchino, L. A. (2022). Gastric Cancer, Version 2.2022. In *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (Vol. 20, Issue 2, pp. 167–192). Harborside Press. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>
- Alharbi, K. S., Javed Shaikh, M. A., Afzal, O., Alfawaz Altamimi, A. S., Almalki, W. H., Alzarea, S. I., Kazmi, I., Al-Abbasi, F. A., Singh, S. K., Dua, K., & Gupta, G. (2022). An overview of epithelial growth factor receptor (EGFR) inhibitors in cancer therapy. In *Chemico-Biological Interactions* (Vol. 366). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110108>
- Arienti, C., Pignatta, S., & Tesei, A. (2019). Epidermal Growth Factor Receptor Family and its Role in Gastric Cancer. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01308>
- Businello, G., Galuppini, F., & Fassan, M. (2021). The impact of recent next generation sequencing and the need for a new classification in gastric cancer. In *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* (Vols. 50–51). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101730>

- Casadei, R., Rega, D., Pinto, C., Monari, F., Ricci, C., Sciannamea, G., & Minni, F. (2009). *Treatment of advanced gastric cancer with cetuximab plus chemotherapy followed by surgery. Report of a case.*
- Catenacci, D. V. T., Moya, S., Lomnicki, S., Chase, L. M., Peterson, B. F., Reizine, N., Alpert, L., Setia, N., Xiao, S. Y., Hart, J., Siddiqui, U. D., Kyle Hogarth, D., Eng, O. S., Turaga, K., Roggin, K., Posner, M. C., Chang, P., Narula, S., Rampurwala, M., ... Kindler, H. L. (2021). Personalized antibodies for gastroesophageal adenocarcinoma (Pangea): A phase ii study evaluating an individualized treatment strategy for metastatic disease. *Cancer Discovery*, *11*(2), 308–325. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1408>
- Chidharla, A., Parsi, M., & Kasi, A. (2023). Cetuximab. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459293/>
- Dutton, S. J., Ferry, D. R., Blazeby, J. M., Abbas, H., Dahle-Smith, A., Mansoor, W., Thompson, J., Harrison, M., Chatterjee, A., Falk, S., Garcia-Alonso, A., Fyfe, D. W., Hubner, R. A., Gamble, T., Peachey, L., Davoudianfar, M., Pearson, S. R., Julier, P., Jankowski, J., ... Petty, R. D. (2014). Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): A phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet Oncology*, *15*(8), 894–904. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70024-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70024-5)
- Guan, W. L., He, Y., & Xu, R. H. (2023). Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01451-3>
- Ilic, M., & Ilic, I. (2022). Epidemiology of stomach cancer. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 28, Issue 12, pp. 1187–1203). Baishideng Publishing Group Inc. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- Lei, Z. N., Teng, Q. X., Tian, Q., Chen, W., Xie, Y., Wu, K., Zeng, Q., Zeng, L., Pan, Y., Chen, Z. S., & He, Y. (2022). Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01190-w>

- Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A., & Smyth, E. C. (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, *33*(10), 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
- Lordick, F., Kang, Y. K., Chung, H. C., Salman, P., Oh, S. C., Bodoky, G., Kurteva, G., Volovat, C., Moiseyenko, V. M., Gorbunova, V., Park, J. O., Sawaki, A., Celik, I., Götte, H., Melezínková, H., & Moehler, M. (2013). Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): A randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *14*(6), 490–499. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5)
- Maron, S. B., Alpert, L., Kwak, H. A., Lomnicki, S., Chase, L., Xu, D., O’Day, E., Nagy, R. J., Lanman, R. B., Cecchi, F., Hembrough, T., Schrock, A., Hart, J., Xiao, S. Y., Setia, N., & Catenacci, D. V. T. (2018). Targeted therapies for targeted populations: Anti-EGFR treatment for EGFR-amplified gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discovery*, *8*(6), 696–713. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1260>
- Maron, S. B., Moya, S., Morano, F., Emmett, M. J., Chou, J. F., Sabwa, S., Walch, H., Peterson, B., Schrock, A. B., Zhang, L., Janjigian, Y. Y., Chalasani, S., Ku, G. Y., Disel, U., Enzinger, P., Uboha, N., Kato, S., Yoshino, T., Shitara, K., ... Catenacci, D. V. (2022). Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Epidermal Growth Factor Receptor-Amplified Gastroesophageal Cancer: Retrospective Global Experience. *J Clin Oncol*, *40*, 2458–2467. <https://doi.org/10.1200/JCO.21>
- Mosele, F., Remon, J., Mateo, J., Westphalen, C. B., Barlesi, F., Lolkema, M. P., Normanno, N., Scarpa, A., Robson, M., Meric-Bernstam, F., Wagle, N., Stenzinger, A., Bonastre, J., Bayle, A., Michiels, S., Bièche, I., Rouleau, E., Jezdic, S., Douillard, J. Y., ... André, F. (2020). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. In *Annals of Oncology* (Vol. 31, Issue 11, pp. 1491–1505). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>

- Nakamura, Y., Shitara, K., & Lee, J. (2021). The Right Treatment of the Right Patient: Integrating Genetic Profiling Into Clinical Decision Making in Advanced Gastric Cancer in Asia. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 41, e166–e173. https://doi.org/10.1200/edbk_321247
- Onoyama, T., Ishikawa, S., & Isomoto, H. (2022). Gastric cancer and genomics: review of literature. In *Journal of Gastroenterology* (Vol. 57, Issue 8, pp. 505–516). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01879-3>
- Pellino, A., Riello, E., Nappo, F., Brignola, S., Murgioni, S., Djaballah, S. A., Lonardi, S., Zagonel, V., Rugge, M., Loupakis, F., & Fassan, M. (2019). Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 25, Issue 38, pp. 5773–5788). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i38.5773>
- Reizine, N., Peterson, B., Moya, S., Wang, Y., Carol, Y.-H., Tan, Y. H., Eng, O. S., Bilimoria, M., Lengyel, ; Ernst, Turaga, K., & Catenacci, D. V. T. (2020). *Complete Response in a Patient With Chemorefractory EGFR-Amplified, PD-L1-Positive Metastatic Gastric Cancer Treated By Dual Anti-EGFR and Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Therapy*. <https://doi.org/10.1200/PO.20>
- Smyth, E. C., Vlachogiannis, G., Hedayat, S., Harbery, A., Hulkki-Wilson, S., Salati, M., Kouvelakis, K., Fernandez-Mateos, J., Cresswell, G. D., Fontana, E., Seidlitz, T., Peckitt, C., Hahne, J. C., Lampis, A., Begum, R., Watkins, D., Rao, S., Starling, N., Waddell, T., ... Valeri, N. (2021). EGFR amplification and outcome in a randomised phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers. *Gut*, 70(9), 1632–1641. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322658>
- Sun, J.-M., Shen, L., Shah, M. A., Enzinger, P., Adenis, A., Doi, T., Kojima, T., Metges, J.-P., Li, Z., Kim, S.-B., Cho, C., Mansoor, W., Li, S.-H., Sunpaweravong, P., Maqueda, M. A., Goekkurt, E., Hara, H., Antunes, L., Fountzilias, C., ... Kato, K. (2021). Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a


randomised, placebo-controlled, phase 3 study. In *www.thelancet.com* (Vol. 398). www.thelancet.com

Waddell, T., Chau, I., Cunningham, D., Gonzalez, D., Frances, A., Okines, C., Wotherspoon, A., Saffery, C., Middleton, G., Wadsley, J., Ferry, D., Mansoor, W., Crosby, T., Coxon, F., Smith, D., Waters, J., Iveson, T., Falk, S., Slater, S., ... Barbachano, Y. (2013). Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): A randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 14(6), 481–489. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70096-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70096-2)

Zhu, Y., Zhou, M., Li, C., Kong, W., & Hu, Y. (2024). Gastric cancer with brain metastasis: from molecular characteristics and treatment. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1310325>

Anexos

Anexo 1 – Consentimento Informado



Formulário de Consentimento

Para o consentimento de um(a) doente para utilização, e eventual publicação em revistas científicas, de imagens e/ou informação sobre este/esta.

Nome do(a) doente: Ricardo Miguel Renato Costa Correia Luis

Relação com o(a) doente (se o(a) doente não assinar este formulário):

Consentimento

Eu Ricardo Miguel Renato Costa Correia Luis
[NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente seja utilizado e/ou publicado em revistas científicas.

Confirmo que eu: (assinale as caixas para confirmar)

Vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente

Li o artigo que foi escrito

Estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento

Compreendo o seguinte:

(1) O Material será utilizado e/ou publicado sem o meu nome/o nome do(a) doente associado, no entanto, compreendo que não pode ser garantido o total anonimato. É possível que qualquer outra pessoa, em qualquer outro local - por exemplo, alguém que me tenha prestado cuidados/tenha prestado cuidados ao(a) doente ou um familiar - possa reconhecer-me/o(a) doente.

(2) O Material pode apresentar ou incluir detalhes sobre a minha condição clínica/condição clínica do(a) doente ou lesão e qualquer prognóstico, tratamento ou cirurgia que eu/o(a) doente tenha, tenha tido ou possa ter no futuro.

- (3) O artigo pode ser publicado em revistas com distribuição nacional e/ou internacional. A publicação do artigo pode vir a ser consultada por médicos e outros profissionais de saúde, mas também por outras pessoas incluindo académicos, estudantes e jornalistas.
- (4) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
- (5) Posso revogar o meu consentimento em qualquer altura antes da publicação, mas depois de o artigo ter sido atribuído para publicação ("ser lançado"), não será possível revogar o meu consentimento.
- (6) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa/Clinica Universitária de Oncologia Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa/Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinale a caixa para confirmar o seguinte:

- Autorizo que a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa/Clinica Universitária de Oncologia Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa/Serviço de Oncologia Médica do centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria armazene os meus dados de contacto (incluindo fora do EEE) com o único objetivo de me contactar, caso necessário, no futuro.

Se assinar em nome do(a) doente, indique o motivo pelo qual o(a) doente não pode dar o consentimento (por exemplo, o(a) doente faleceu, tem menos de 18 anos ou tem défice cognitivo ou intelectual).

Data: 03-09-2024

Assinado: Dr. André Miguel Renato Costa Correia

Anexo 2 – Alterações genéticas pesquisados por *Next-Generation Sequencing* em tecido tumoral neste caso clínico

Assinalado com uma cruz (x).

REQUISIÇÃO DE ONCOLOGIA
ESTUDO DE TUMORES SÓLIDOS



Está nos genes.

TESTES DISPONÍVEIS POR NEOPLASIA	
<p>Cancro do Pulmão</p> <p>Pulmão Standard por NGS (1) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p><i>Mutações (Hotspots):</i> ALK, BRAF, EGFR, ERBB2 (HER2), KRAS, MET <i>Rearranjos:</i> ALK, MET (skipping exão 14), NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, RET <i>CNVs*</i>: EGFR, ERBB2 (HER2), KRAS, MET</p> <p>Pulmão Extended por NGS (1) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p><i>Mutações (Hotspots):</i> AKT1, ALK, BRAF, DDR2, EGFR, FGFR2, FGFR3, ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3), ERBB4 (HER4), KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, PIK3CA, RET, ROS1 <i>Rearranjos:</i> ALK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET (skipping exão 14), NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, RET <i>CNVs*</i>: EGFR, FGFR1, ERBB2 (HER2), KRAS, MET</p> <p>EGFR (exões 18 a 21) (2) <input type="checkbox"/> 36053</p> <p>BRAF (V600) (2) <input type="checkbox"/> 36314</p> <p>KRAS (codões 12, 13 e 61) (2) <input type="checkbox"/> 36058</p> <p>Rearranjos do gene ALK (2p23) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 31710</p> <p>Rearranjos do gene ROS1 (6q22) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 31710</p> <p>MET (skipping exão 14) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Mutação de resistência</p> <p>p.Thr790Met em Biópsia Líquida (7) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>p.Thr790Met em Re-biópsia (4) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Cancro Colo-Rectal</p> <p>CCR Standard por NGS (1) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p><i>Mutações (Hotspots):</i> BRAF, EGFR, ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3), KRAS, NRAS, PIK3CA <i>Rearranjos:</i> NTRK1, NTRK2, NTRK3 <i>CNVs*</i>: ERBB2 (HER2), MET</p> <p>KRAS, NRAS e BRAF (V600) - tumor (4) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>BRAF (V600) - tumor (2) <input type="checkbox"/> 36314</p> <p>MSI - Instabilidade de Microsatélites (8) <input type="checkbox"/> 34850</p> <p>Hipermetilação do promotor do gene MLH1 (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Carcinoma Endométrio</p> <p>POLE (exões 9, 11, 13, e 14) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Hipermetilação do promotor do gene MLH1 (2) <input type="checkbox"/> 34900</p>	<p>Cancro da Mama</p> <p>PIK3CA (6) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Amplificação dos genes FGFR1 (8p12) e FGFR2 (10q28) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 2631710</p> <p>Melanoma</p> <p>BRAF (V600) (2) <input type="checkbox"/> 36314</p> <p>KIT (exão 11) (2) <input type="checkbox"/> 34847</p> <p>NRAS (codões 12, 13 e 61) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Tumores do Estroma Gastrointestinal (GIST)</p> <p>KIT (exões 9 e 11) (2) <input type="checkbox"/> 2634847</p> <p>KIT (exões 9, 11, 13, 14 e 17) (2) <input type="checkbox"/> 5634847</p> <p>PDGFRA (exões 12, 14 e 18) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Tumores Sistema Nervoso Central</p> <p>BRAF (V600) (2) <input type="checkbox"/> 36314</p> <p>H3F3A (K27M e G34R/V) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>HIST1H3B (K27M) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>IDH1 (exão 4) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>IDH2 (exão 4) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Promotor do gene TERT (C228T e C250T) (2) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Metilação do Promotor do gene MGMT (2) <input type="checkbox"/> 36312</p> <p>Pesquisa de del(1p38) e del(18q13) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 2631710</p> <p>Rearranjos do gene RELB (11q13) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 31710</p> <p>Amplificação do gene EGFR (7p12) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 31710</p> <p>Delecção do gene PTEN (10q23.31) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 31710</p> <p>Rearranjos do gene BRAF (7q34) por FISH (3) (fusão BRAF-KIAA1549 e variantes) <input type="checkbox"/> 31710</p> <p>Delecção do gene CDKN2A (9p21) por FISH (3) <input type="checkbox"/> 31710</p>
TESTES DISPONÍVEIS – NEOPLASIAS DIVERSAS	
<p>Amplificação do gene Her-2/neu por FISH (3) <input type="checkbox"/> 31710</p> <p>MSI - Instabilidade de Microsatélites (6) <input type="checkbox"/> 34850</p> <p>Rearranjos dos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3 por NGS (1) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>PIK3CA (5) <input type="checkbox"/> 34900</p> <p>Biomarcadores para Tumores Sólidos por NGS (1) <input checked="" type="checkbox"/> 34900</p> <p><i>Mutações (Hotspots - 35 genes):</i> AKT1, ALK, AR, BRAF, CDK4, CTNNS1, DDR2, EGFR, ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3), ERBB4 (HER4), ESR1, FGFR2, FGFR3, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MET, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1, SMO <i>CNVs* (19 genes):</i> ALK, AR, BRAF, CCND1, CDK4, CDK6, EGFR, ERBB2 (HER2), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KIT, KRAS, MET, MYC, MYCN, PDGFRA, PIK3CA <i>Rearranjos (23 genes):</i> ABL1, AKT3, ALK, AXL, BRAF, EGFR, ERBB2 (HER2), ERG, ETV1, ETV4, ETV5, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PPARA, RAF1, RET, ROS1</p> <p>a - Para avaliação de CNVs é mandatório o envio da percentagem de células neoplásicas para secções de parafina</p>	
<p>Assinatura do Médico Requiritante: _____ Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/></p>	

PARA QUALQUER ESCLARECIMENTO CONTACTE: Dra. Ana Carla Sousa (aacsousa@medicina.ulisboa.pt) / Dra. Sónia Santos (soniasantos@medicina.ulisboa.pt) Est. 47301 MP 72_V04 Pág. 2/2