



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Marta Alexandra Jesus Pereira Rocha Pacheco
Opções Terapêuticas no Cancro do Pulmão

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Marta Alexandra Jesus Pereira Rocha Pacheco
Opções Terapêuticas no Cancro do Pulmão

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pneumologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Venceslau José Coelho Pinto Espanhol**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2014

FMUP

Eu, Marta Alexandra Jesus Pereira Rocha Pacheco, abaixo assinado, nº mecanográfico 200802333, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Alexandra Jesus Pereira Rocha Pacheco

NOME

Marta Alexandra Jesus Pereira Rocha Pacheco

CARTÃO DE CIDADÃO

13747628

E-MAIL

mimed08168@med.up.pt

TELEMÓVEL

912696951

NÚMERO DE ESTUDANTE

200802333

DATA DE CONCLUSÃO

2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pneumologia

TÍTULO DA MONOGRAFIA

Opções Terapêuticas no Cancro do Pulmão

ORIENTADOR

Professor Doutor Venceslau José Coelho Pinto Espanhol

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Marta Alexandra Jesus Pereira Rocha Pacheco

Dedicatória

Aos meus pais, Adão Rocha Pacheco e Ana Maria Pereira.

Opções Terapêuticas no Cancro do Pulmão

Therapeutic Options in Lung Cancer

Marta Pacheco^{1,*}, **Venceslau Espanhol**^{2,3}

Aluna do sexto ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal¹

Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia, Hospital São João, Porto, Portugal²

Professor Associado de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto,

Portugal³

Contagem de palavras:

Resumo – 243 palavras; Abstract – 215 palavras; Texto Principal – 4976 palavras

*** Correspondência para:**

Marta Alexandra Jesus Pereira Rocha Pacheco

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200 – 319 Porto, Portugal

Correio eletrónico: mimed08168@med.up.pt

Resumo

O cancro do pulmão constitui um grave problema de saúde face à sua elevada morbimortalidade. O cancro do pulmão não-pequenas células (CPNPC) é de longe o subtipo mais comum, apresentando-se, muitas vezes, num estadio metastático no momento do diagnóstico. A cirurgia continua a ser a estratégia terapêutica mais eficaz nos estadios iniciais da doença, ao passo que, até recentemente, a quimioterapia dupla baseada em platina era a única terapia sistémica disponível para os doentes com CPNPC em estadios avançados. Porém, este tratamento atingiu um *plateau* de eficácia na melhoria da sobrevivência, tornando-se premente a descoberta de novos fármacos, com outros mecanismos de ação, que suplantassem os citotóxicos da quimioterapia convencional.

Avanços marcáveis na compreensão do CPNPC têm sido feitos, com base não só nas suas características histológicas, mas também na sua origem molecular. Esta caracterização levou à identificação de diversas alterações genéticas, como mutações ativadoras no gene do EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ou rearranjos no ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), as quais podem ser alvo das chamadas terapias dirigidas, como os inibidores da tirosinase cínase. O reconhecimento do papel da angiogénese na carcinogénese, mediada em grande parte pelo VEGF (*vascular endothelial growth factor*), levou também ao desenvolvimento de uma terapia alvo específica, nomeadamente aos inibidores da angiogénese.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do CPNPC, incidindo especialmente na área da terapia dirigida e individualizada, tendo por base os avanços na caracterização molecular desta patologia.

Palavras-chave: cancro do pulmão; cancro do pulmão não pequenas células; tratamento convencional; tratamento individualizado; terapias alvo; biomarcadores.

Abstract

Lung cancer is a serious health problem due to its high morbimortality. Non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) is the most common subtype and patients often present with metastatic stage of disease. Surgery remains the most effective therapeutic strategy in early stages. On the other hand, until recently, platinum-based doublet chemotherapy was the only systemic therapy available to the patients with advanced/metastatic NSCLC. However, these regimens reached a plateau of effectiveness in improving survival, becoming urgent the discovery of new drugs, with different mechanisms of action, to supplant conventional cytotoxic therapies. Notable advances have been made to understanding NSCLC, based both histological and molecular features. This characterization allowed the identification of several genetic alterations, as activated mutations in the EGFR (epidermal growth factor receptor) gene or rearrangements of the ALK (anaplastic lymphoma kinase) gene, which may respond to the designated target therapies, as tyrosine kinase inhibitors (TKI). The recognizing of the role of the angiogenesis in the carcinogenesis, mediated largely by the VEGF (vascular endothelial growth factor), also led to development of a specific target therapy, namely to antiangiogenic agents.

The objective of this paper is to review the available therapeutic options for the treatment of NSCLC, with special focus on the area of targeted and individualized therapy based on advances in molecular characterization of this pathology.

Keywords: lung cancer; non-small-cell lung carcinoma; conventional treatment; individualized treatment; target therapies; biomarkers.

Introdução

Nas últimas décadas, a pesquisa na área da oncologia tem concentrado os seus esforços em revelar os mecanismos pelos quais as células tumorais gerem o seu comportamento, estando bem estabelecido que o início da carcinogénese resulta de mutações genéticas e de alterações epigenéticas cumulativas, as quais promovem um ciclo celular desregulado, com potencial replicativo ilimitado.[1] O cancro do pulmão não é exceção e as mais recentes pesquisas têm incidido nos mecanismos genéticos e moleculares que estão na sua base.

O cancro do pulmão, termo que se refere a tumores que surgem do epitélio respiratório (brônquios, bronquíolos e alvéolos), é uma doença com elevada mortalidade e morbidade, atingindo mais de 150 milhões de doentes no mundo, sendo diagnosticados por ano mais de 1 milhão de novos casos.[2, 3] Esta patologia é a principal causa de morte por cancro em todo o mundo e, apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico e estadiamento e nas abordagens terapêuticas, o prognóstico global permanece mau.[4, 5] Em 2008, foram registados em Portugal aproximadamente 3300 novos casos de cancro do pulmão e quase o mesmo número de mortes, evidenciando a agressividade desta patologia.[6, 7]

O cancro do pulmão é dividido em duas grandes categorias com base nas suas características histológicas e na resposta aos tratamentos convencionais: cancro do pulmão não-pequenas células (CPNPC) e cancro de pulmão pequenas células (CPPC). O CPNPC pode ainda ser dividido em 3 subtipos: o adenocarcinoma, o carcinoma espinocelular e o carcinoma de grandes células. O CPNPC é de longe o mais comum (cerca de 80%) de todos os cancros do pulmão, sendo o adenocarcinoma o subtipo mais frequente.[7, 8]

Apenas uma minoria dos doentes com CPNPC reúne as condições adequadas para um tratamento cirúrgico com intenção curativa. Isto porque, à apresentação a maioria dos doentes já se encontra num estadio avançado da doença [9] e até recentemente a quimioterapia era a única abordagem disponível. Porém, a quimioterapia convencional para o CPNPC atingiu um *plateau* de eficácia na melhoria da sobrevivência e os desfechos com este tratamento são globalmente modestos e desapontadores.[10, 11]

Avanços marcáveis na compreensão do CPNPC têm sido feitos, com base não apenas nas características histológicas, mas também na origem molecular desta patologia.[8] Numerosas alterações moleculares têm sido estudadas, as quais têm sido apontadas como responsáveis pela sobrevivência do tumor, influenciando o prognóstico vital dos doentes. Tratamentos dirigidos a tais alterações, designados por terapias alvo ou individualizadas, trouxeram uma nova esperança para a melhoria da sobrevivência nos estadios não-cirúrgicos do CPNPC.[12] A caracterização molecular destes tumores conduziu, assim, à identificação de diversas alterações genéticas, como mutações ativadoras no gene do EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ou rearranjos no ALK (*anaplastic lymphoma kinase*),[6] as quais estão envolvidas no crescimento e na proliferação celular [12] e são passíveis de uma terapia alvo. Outra molécula que tem sido alvo de estudo é o VEGF (*vascular endothelial growth factor*), muito importante na angiogénese intrínseca ao processo tumoral.[13]

Atualmente cabe ao clínico tomar decisões terapêuticas com base na análise patológica e histológica combinada com o perfil molecular do tumor, abordagem que representa o futuro da medicina personalizada para o tratamento do CPNPC.[14] As opções terapêuticas atuais incluem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia convencional, as terapias alvo e os tratamentos multimodais utilizando estas terapêuticas de forma sequencial ou concomitante, sendo a escolha da modalidade guiada pela histologia, pelo estadiamento e pelas potenciais alterações moleculares do tumor.[15, 16]

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do CPNPC, incidindo especialmente na área da terapia dirigida e individualizada, tendo por base os avanços na caracterização molecular desta patologia.

Métodos

Uma parte das fontes bibliográficas foi obtida através da base de dados PubMed, tendo sido realizadas duas pesquisas a 22-12-2013. Na primeira foi utilizada a *query* “(individualized treatment) AND (lung cancer)”, com os seguintes filtros: nos últimos 10 anos, em língua inglesa ou portuguesa, na espécie humana. Na segunda, a *query* usada foi “(non small cell lung cancer) AND (current treatment)”, com os seguintes filtros: de 01-01-2012 até ao presente, artigos de revisão, em língua inglesa ou portuguesa, na espécie humana. Referências adicionais foram retiradas dos artigos de revisão das pesquisas efetuadas.

Adicionalmente foram utilizadas as seguintes fontes: as *guidelines* “National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Carcinoma. Version 2.2013”, o manual “Harrison's principles of internal medicine (18th edition)” e o artigo “Cancro do pulmão no norte de Portugal: um estudo de base hospitalar. Rev Port Pneumol. 2013;19(6):245-251”.

Estadiamento do CPNPC

Qual é então a abordagem que o clínico deve seguir para elaborar o melhor esquema terapêutico para um doente em particular? O primeiro passo após o estabelecimento do diagnóstico é o estadiamento do tumor, o qual é dividido em dois componentes principais: o estadiamento anatómico (determinação da localização do tumor e possíveis locais de metastização) e o estadiamento fisiológico (avaliação da capacidade do doente tolerar os diferentes tratamentos).[3]

1. Estadiamento anatómico

O estadiamento anatómico preciso do CPNPC é fundamental para determinar o tratamento apropriado em doentes com doença ressecável, evitando procedimentos cirúrgicos desnecessários naqueles com doença em estadios avançados.[3, 17] Esta avaliação é feita com base no sistema internacional de estadiamento TNM (*tumor-node-metastasis*), o qual pode ser definido usando quer um sistema de estadiamento clínico quer, *à posteriori*, um sistema de estadiamento histopatológico (que inclui as informações da peça cirúrgica: o grau histológico do tumor, as margens tumorais e a invasão linfática e vascular) (*Tabelas 1 e 2*).[18]

O estadiamento clínico começa, então, com a história e o exame físico detalhados.[4] Todos os doentes com CPNPC devem realizar inicialmente uma TC (tomografia computadorizada) do tórax, uma PET (tomografia de emissão de positrões) ou, preferivelmente, uma PET-TC.[3] O exame mais importante para avaliar o parâmetro T (tamanho do tumor) é a TC com contraste, enquanto que a PET ou a PET-TC são os métodos mais precisos para avaliar a invasão ganglionar regional (N).[17] Qualquer linfadenopatia mediastínica patológica (definida por um eixo curto >1cm e/ou metabolicamente ativa nas imagens da PET) deve ser biopsada, caso uma terapia com intenção curativa esteja em mente.[4, 17] A biópsia pode ser realizada por técnicas minimamente invasivas, tais como a biópsia guiada por ecografia endobrônquica (EBUS) e a biópsia guiada por ecografia endoscópica transesofágica (EUS), dependendo a escolha da

localização dos gânglios linfáticos. A mediastinoscopia, a mediastonostomia, a toracoscopia e a toracotomia são técnicas invasivas que também podem ser usadas para avaliar o N.[3]

A existência de metástases à distância (M) geralmente impossibilita um tratamento com intenção curativa. Os locais mais frequentes de metastização são o cérebro, o fígado, os ossos, os pulmões e as glândulas suprarrenais.[17] Assim, quando a avaliação clínica indica doença em fase mais avançada, a RMN (ressonância magnética nuclear) cerebral, a cintigrafia óssea, a TC ou RMN do fígado e suprarrenais, bem como a PET ou PET-TC são os métodos disponíveis para avaliar o M.[16, 17] Contudo, se os achados da avaliação clínica forem negativos, os estudos de imagem além da TC-PET são desnecessários e a procura de doença metastática está concluída.[3]

2. Estadiamento fisiológico

Da avaliação do estado funcional do doente fazem parte as provas de função pulmonar, as quais permitem avaliar a capacidade do doente para tolerar uma ressecção cirúrgica, bem como determinar a extensão da mesma quando tal é possível (*Tabela 3*).[4, 17]

A determinação da função hepática e renal, bem como da existência de comorbilidades cardiovasculares, também devem integrar este estadiamento e todos os doentes devem ser avaliados quanto ao seu risco cardiovascular.[3, 17]

De forma a melhorar a sua condição pré-operatória, outros problemas passíveis de correção (anemia, distúrbios hidroeletrólíticos, infecções, doenças cardíacas e arritmias) têm ser tratados, deve-se instituir terapia física torácica apropriada e a cessação tabágica deve ser encorajada.[3] Na *tabela 4* estão listadas as contraindicações *major* para a cirurgia no CPNPC.

Tratamento convencional do CPNPC

A cirurgia continua a ser melhor estratégia terapêutica, com possibilidade de cura, para indivíduos com CPNPC localizado.[15, 19] No entanto, cerca de 70-80% dos doentes apresentam patologia localmente avançada ou metastática no momento do diagnóstico, estadios nos quais a cirurgia já não é uma opção exequível.[20, 21] Até há relativamente pouco tempo a quimioterapia dupla baseada em platina era a única terapia sistémica disponível para este grupo de doentes, constituindo a base do tratamento tradicional para o CPNPC em estadios avançados/metastáticos.[15, 16] Este esquema consiste numa combinação de agentes citotóxicos com platina (cisplatina ou carboplatina) com qualquer um dos seguintes fármacos: paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, etoposide, vinblastina, gemcitabina ou pemetrexed.[16] Existem outras categorias de agentes que podem ser usadas num esquema de terapia combinada, mas o padrão de tratamento tem sido o referido esquema baseado na platina.[21] Contudo, nos últimos anos assistiu-se a um *plateau* em termos de taxa de resposta global (\approx 25%-35%), tempo de progressão (4-6 meses), sobrevivência mediana (8-10 meses), taxa de sobrevivência a 1 e 2 anos (30-40% e 10-15%, respetivamente), em doentes sem comorbilidades.[11, 16]

De forma a dar resposta a estes resultados sombrios, novos fármacos que atuam sobre um componente específico das células tumorais têm sido estudados, os quais se mostram capazes de melhorar a sobrevivência dos doentes CPNPC em estadios avançados/metastáticos.[12, 22]

CPNPC estadios IA-IIB

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para os doentes com tumores em estadios I ou II.[3] Os indivíduos com uma boa reserva fisiológica devem ser submetidos a uma lobectomia, em detrimento de ressecções menos extensas. Nos doentes com limitada capacidade fisiológica são preferidas as ressecções sublobares ou em cunha. Nos casos de

doença em estadio IIB (T3, N0) preconiza-se uma ressecção em bloco seguida por quimioterapia adjuvante, devido à invasão da parede torácica.[4]

A dissecação dos gânglios linfáticos mediastínicos deve acompanhar as ressecções cirúrgicas em todos os doentes deste grupo e a presença de invasão a este nível constitui um fator de prognóstico adverso.[19, 23]

Os doentes com CPNPC em estadios IA e IB cuja ressecção foi completa (isto é, margens tumorais negativas – R0) são incluídos num programa de vigilância, não estando recomendada a quimioterapia adjuvante. No estadio IA, se a ressecção foi incompleta (isto é, margens tumorais positivas – R1, R2) deve-se optar pela rerressecção (preferencialmente) ou pela radioterapia adjuvante. No estadio IB, a ressecção incompleta implica também nova cirurgia (com ou sem quimioterapia adjuvante), preferencialmente, ou radioterapia.[4, 16]

Os doentes com tumores em estadios IIA (T2b, N0) com ressecções R0 são incluídos num programa de vigilância. Para os restantes estadios IIA e para o IIB está preconizada a quimioterapia adjuvante. Aqueles com ressecções R1 ou R2 são submetidos a rerressecção seguida por quimioterapia adjuvante. Alternativamente, estes doentes podem receber um esquema de quimioradioterapia (quimioradiação simultânea para R2 e quimioradiação sequencial para R1) seguida de quimioterapia.[16, 24]

CPNPC estadio IIIA

1. Estadio IIIA com envolvimento N2

Existem duas abordagens possíveis quando o estadiamento N2 é determinado no pré-operatório: se T1-2 ou T3 (tumor >7cm), está preconizada a quimioradioterapia simultânea definitiva ou apenas quimioterapia de indução (com ou sem radioterapia); se T3 (com sinais de invasão), está recomendada a quimioradioterapia simultânea definitiva.[16]

Se a doença com estadiamento N2 for encontrada durante a exploração cirúrgica, a ressecção deverá apenas prosseguir se todo o envolvimento ganglionar acometido puder ser dissecado. Se tal não for possível, a ressecção não deverá ser realizada.[25]

O estadiamento N2 determinado durante o estadiamento patológico implica um tratamento adicional: se se tratar de uma ressecção R0 recomenda-se a quimioterapia seguida de radioterapia; se for o caso de uma ressecção incompleta opta-se por quimiorradiação simultânea seguida de quimioterapia.[4, 16, 25]

2. Restantes subtipos de estadios IIIA

Na maioria dos doentes com CPNPC em estadio IIIA (T3, N1) ou estadio IIIA (T4, N0-1) a cirurgia é o tratamento preferido.[16, 26-28] Se a ressecção for completa, os doentes de ambos os grupos são submetidos a quimioterapia adjuvante; se apresentarem margens tumorais positivas, a rerressecção seguida por quimioterapia, ou a quimiorradioterapia seguida de quimioterapia, são as opções disponíveis.

No grupo de doentes com tumores irressecáveis, a quimiorradioterapia simultânea definitiva é a abordagem de escolha.[16]

CPNPC estadio IIIB

O estadio IIIB do CPNPC é composto por tumores para os quais não há cirurgia com intenção curativa. [4] O tratamento destes tumores passa pela quimiorradioterapia simultânea definitiva.[16]

CPNPC estadio IV

Os indivíduos com doença em estadios mais avançados tinham, até há pouco tempo, opções terapêuticas muito limitadas, as quais passavam por um tratamento paliativo de quimioterapia dupla baseada na platina. Até à década de 1990, o tratamento do CPNPC

seguia um algoritmo de quimioterapia que era independente do subtipo histológico.[29] Com a introdução dos chamados fármacos citotóxicos de 3ª geração, em cima enumerados, o tratamento do CPNPC avançado mudou, documentando-se um aumento da sobrevivência.[30] Contudo, em 2002, demonstrou-se um *plateau* de eficácia com esses novos citotóxicos,[16] a qual não pôde ser melhorada com os fármacos da quimioterapia convencional.[29]

O CPNPC em estadio IV compreende lesões com qualquer T, qualquer N e com sinais de metastização M1a ou M1b (*Tabela 1*). Nos estadios M1a com derrames pleural ou pericárdico estão recomendadas a toracocentese ou a pericardiocentese, respetivamente. Se o exame citológico confirmar a malignidade está indicada uma terapia local (pleurodese, drenagem por cateter ou janela pericárdica), à qual se segue o tratamento do tumor primário (descrito abaixo).[16]

Nos casos de metastização M1b pode-se proceder de várias formas. Se existir uma metástase cerebral isolada está indicada a ressecção cirúrgica, seguida de radioterapia cerebral. Nos casos de lesão solitária na glândula suprarrenal também se considera a terapia local (adrenalectomia ou radioterapia). Em seguida procede-se, então, ao tratamento do tumor primário: para os estadiamentos T1-2, N0-1 ou T3, N0 recomenda-se a ressecção cirurgia da lesão pulmonar seguida de quimioterapia; para os restantes grupos de estadiamento IV está apenas disponível a terapia sistémica. Nos casos de metastização óssea e de múltiplas metástases cerebrais, nas quais se considera inicialmente a radioterapia paliativa (e possivelmente a terapia com bifosfonatos nas lesões ósseas), bem como de metastização disseminada, a abordagem adotada é também a terapia sistémica.[16]

Antes de 2009 o tratamento sistémico passava unicamente pela quimioterapia citotóxica,[31] sendo que os esquemas baseados na platina eram aqueles que melhores resultados tinham demonstrado até então.[29] Contudo, a eficácia de tais terapias atingiu um patamar, pelo que se tornou fundamental a procura de novos fármacos capazes de melhorar o desfecho clínico destes doentes.

Tratamento individualizado do CPNPC

Recentemente, vários estudos têm associado o CPNPC com interessantes características moleculares, as quais têm importantes implicações na carcinogénese e na resposta a terapias dirigidas.[32] Em 2004, a descoberta de que mutações ativadoras no gene do EGFR estavam presentes nalguns subtipos de CPNPC e de que tumores com esse tipo de mutações são altamente sensíveis aos inibidores da tirosina cínase (TKI's) do EGFR permitiu uma mudança nos esquemas terapêuticos.[31] Em 2009, um passo inovador foi introduzido no tratamento do CPNPC avançado, abrindo caminho ao conceito de medicina personalizada no CPNPC, cujo objetivo é fornecer o “fármaco certo ao doente certo”. [14, 31, 32]

O CPNPC é agora considerado uma doença heterogénea e o sistema de classificação TNM não contém completamente toda essa heterogeneidade biológica.[5] Atualmente reconhece-se o papel de biomarcadores moleculares específicos na patogenia do CPNPC, os quais poderão ajudar a estratificar o prognóstico e a resposta ao tratamento.[33]

O grande “*input*” da medicina personalizada veio, pois, da descoberta de alterações genómicas específicas que são frequentemente responsáveis quer pela iniciação, quer pela manutenção da doença.[8, 32] Essas alterações são designadas por mutações ativadoras [34] e as mais estudadas incluem o EGFR e o ALK, as quais podem ser usadas como potenciais biomarcadores, cujo objetivo é selecionar os doentes que com maior probabilidade irão beneficiar de uma terapia dirigida.[35]

Idealmente, esses novos alvos terapêuticos do tumor devem conter em si dois conceitos: o de valor preditivo, que é representativo da resposta do tumor à intervenção terapêutica específica; e o de valor prognóstico, que está relacionado com o comportamento inato do tumor, independentemente do tratamento instituído.[11, 14, 36]

1. EGFR

As vias de sinalização alvo mais frequentes no CPNPC envolvem o EGFR (também conhecido como HER1/ErbB1).[8, 37] Esta molécula, uma glicoproteína transmembranar com atividade tirosina cínase (TK),[12] é composta por um domínio extracelular (ligação do ligando), outro transmembranar e um intracelular (TK). Em consequência da ligação do ligando ocorre homodimerização ou heterodimerização do recetor, à qual se segue a autofosforilação e a ativação dos domínios TK. O EGFR assim ativado inicia uma cascata de fosforilação/ativação, envolvendo duas importantes vias de sinalização intracelular,[8, 38, 39] as quais culminam na modulação de genes de transcrição relacionados com funções-chave celulares (sobrevivência celular/ antiapoptose, proliferação, angiogénese, invasão e metastização).[9, 40, 41]

As anomalias no EGFR incluem amplificações genéticas, sobreexpressão proteica e mutações.[42] O CPNPC está associado a uma sobreexpressão do EGFR (detetada por imunohistoquímica – IHQ) em cerca de 80% dos casos, sendo que a amplificação do gene (detetada por hibridização fluorescente *in situ* – FISH), com aumento do número de cópias deste, ocorre em quase 60% dos doentes.[43, 44] As mutações no gene que codifica o EGFR (detetadas por sequenciação direta por *polymerase chain reaction* – PCR [45]) são encontradas em 15% dos CPNPC (principalmente adenocarcinomas), sendo estas responsáveis por grande parte da sua atividade oncogénica.[46, 47] Quase todas elas ocorrem nos exões 18-21. Cerca de 90% das mutações são deleções no exão 19 (delE746-A750) e mutações pontuais no exão 21 (normalmente L858R).[8, 47-51] Embora não se conheçam os mecanismos de sinalização exatos potenciados por estas modificações genéticas, sabe-se que a maioria delas afeta o local de ligação da adenosina trifosfato (ATP), induzindo consequentemente uma ativação constitutiva do EGFR independente do ligando. Vários estudos confirmaram que tumores com estas alterações são sensíveis aos TKI's.[31, 32, 46, 49, 52, 53] As mutações do gene do EGFR são preferencialmente observadas num subgrupo específico de doentes com CPNPC, nos quais são consideradas características preditivas de resposta aos TKI's: mulheres do Este Asiático, não-fumadores

(fumaram <100 cigarros em toda a vida) ou ex-fumadores “leves” (cessação tabágica há pelo menos 15 anos, com carga tabágica total ≤10 maços/ano) e histologia de adenocarcinoma.[9, 54-56]

Globalmente, as mutações no gene do EGFR raramente são encontradas nos carcinomas espinocelulares, nos quais a terapia com TKI's pode ser irrelevante.[16, 46, 57]

Terapias dirigidas ao EGFR

Existem duas abordagens *major* para inibir a via de sinalização do EGFR: (1) impedir a ligação do ligando ao domínio extracelular com um anticorpo monoclonal e (2) inibir a atividade tirosina cínase intracelular com um TKI.[46]

(1) Anticorpos monoclonais

O cetuximab é um anticorpo monoclonal dirigido ao domínio extracelular do EGFR, o qual bloqueia a transdução de sinal ativada pelo ligando, promovendo a internalização e a degradação do recetor.[8, 46, 58, 59] O ensaio FLEX, um estudo de fase III, demonstrou que a adição de cetuximab à quimioterapia convencional resultou num aumento estatisticamente significativo da sobrevivência global quando comparada com a quimioterapia isolada em doentes com CPNPC em estadios avançados e EGFR-positivos por IHQ.[60] A análise molecular mostrou que não existiam diferenças na sobrevivência entre doentes com tumores EGFR-positivos e EGFR-negativos tratados com qualquer um dos esquemas, sugerindo que a mutação no EGFR não é um fator preditivo de benefício com o cetuximab.[9, 61] Contudo, verificou-se que, com ambos os tratamentos, houve aumento na sobrevivência global nos doentes com mutação no EGFR em comparação aos doentes com EGFR *wild-type*, confirmando-se assim o valor prognóstico da mutação.[61]

(2) Inibidores tirosina cínase

Os TKI's do EGFR, como o erlotinib e o gefitinib, são pequenas moléculas que bloqueiam a ligação do ATP ao local catalítico do domínio TK do EGFR, inibindo a sua autofosforilação.[32]

O IPASS, um estudo randomizado de fase III, comparou o gefitinib com a quimioterapia convencional como tratamento de primeira linha numa população rica em mutações do EGFR (definida anteriormente). Este estudo demonstrou uma sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*) significativamente maior no subgrupo de doentes tratados com gefitinib.[31, 55, 62, 63] Análises subsequentes testaram o estado da mutação do EGFR num subgrupo de doentes do IPASS, mostrando uma PFS significativamente maior entre aqueles que foram tratados com gefitinib e que eram EGFR-positivos. Em contrapartida, quando a mutação não estava presente a PFS foi maior nos doentes tratados com a quimioterapia convencional.[62] Concluiu-se, portanto, que não há benefício no tratamento com gefitinib nos doentes EGFR-negativos.[31] Outros estudos testaram o erlotinib e documentaram resultados semelhantes na taxa de resposta tumoral e na PFS.[32]

No IPASS foram também analisadas a amplificação genética e a sobre-expressão proteica do EGFR. Entre os três biomarcadores estudados, as mutações no EGFR são o mais forte preditor para uma PFS e uma resposta tumoral positiva ao tratamento de primeira linha com gefitinib.[29, 31, 55] Dados sugerem que a amplificação do gene EGFR tem algum valor preditivo no tratamento com TKI's em doentes com adenocarcinoma, mas o seu valor prognóstico permanece controverso. A sobre-expressão proteica não mostrou nem valores preditivo, nem prognóstico.[46]

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda, então, que todos os doentes com CPNPC em estadio IV dos tipos adenocarcinoma, grandes células e CPNPC NOS (sem subtipo histológico específico) sejam testados, usando técnicas de PCR, para a mutação do gene do EGFR. O tratamento com erlotinib, como abordagem de primeira linha, está recomendado caso se confirme a mutação neste recetor.[16]

Aproximadamente 75% dos tumores com mutações no EGFR são sensíveis ao tratamento com erlotinib/gefitinib. Contudo, a maioria dos doentes que mostraram uma resposta inicial desenvolveram mais tarde uma progressão da doença.[12] As causas destes mecanismos de resistência primária ou adquirida não são completamente conhecidas e constituem um dos grandes obstáculos à obtenção de desfechos clínicos satisfatórios.[12, 46]

2. ALK

O gene ALK codifica um recetor TK encontrado em várias proteínas de fusão formadas por um domínio intracelular TK do ALK e por porções amino-terminais de diferentes genes.[64] A fusão EML4-ALK é uma translocação encontrada num subgrupo de doentes com adenocarcinoma do pulmão, a qual codifica uma proteína TK constitutivamente ativa, promovendo cascatas de sinalização, cujo resultado final é a antiapoptose e a proliferação tumoral.[65-67] O rearranjo ALK está presente em cerca de 5% dos CPNPC, sendo mais frequente nos adenocarcinomas, em doentes jovens, não-fumadores ou fumadores “leves”. [68-70] Esta translocação é geralmente mutuamente exclusiva com as mutações do EGFR e está associada a resistência aos TKI’s do EGFR.[8]

O EML4-ALK representa, assim, um dos novos alvos moleculares no CPNPC, o qual pode ser bloqueado de forma eficaz por pequenas moléculas inibitórias que têm como alvo o ALK.[6] Em 2011, um novo fármaco foi aprovado para o tratamento do CPNPC avançado em doentes com rearranjos dos ALK, o crizotinib, que é um inibidor oral, potente, seletivo e competitivo do ATP das TK do ALK.[8] Numa análise de 82 doentes com CPNPC avançado e com rearranjos do ALK, que foram submetidos a várias terapias prévias, demonstrou-se uma melhoria da sobrevivência com a terapia com crizotinib.[71] O crizotinib foi, então, aprovado para o tratamento de CPNPC avançado, em doentes previamente tratados, com mutações no ALK.[67]

Ainda não está definido um método padrão para a pesquisa das translocações EML4-ALK no CPNPC, mas a FISH tem sido o mais utilizado.[6, 16]

Quais são, então, os doentes que devem ser testados para esta alteração genética? Atualmente, todos os doentes com CPNPC avançado, histologia não-epinocelular e EGFR-negativos devem ser testados para uma possível translocação EML4-ALK.[6, 16, 67]

Também têm sido detetadas resistências ao tratamento com crizotinib após um período inicial com uma boa resposta e têm sido relacionadas com outras mutações no domínio TK do ALK.[67, 72]

3. VEGF

A angiogénese é um marcador muito importante da carcinogénese e os mecanismos pelos quais este processo ocorre ainda não são completamente conhecidos.[2] Contudo, sabe-se que a família do VEGF é um mediador-chave na neovascularização,[73] sendo este o fator angiogénico mais poderoso atualmente conhecido.[74] Esta família compreende seis membros: VEGF-A (ou simplesmente VEGF), -D, -C, -D, -E e o PlGF (*placental growth factor*) [75]. O VEGF atua através da ligação aos seus recetores, os quais se encontram na superfície das células endoteliais.[12] Existem três tipos de recetores: VEGFR (*VEGF receptor*) -1, -2 e -3, todos com atividade TK.[76] A interação entre o VEGF-A e o VEGFR-2 é a principal via de ativação e manutenção da angiogénese.[2]

O VEGF relaciona-se com um aumento da densidade microvascular e com um prognóstico desfavorável. Uma expressão aumentada deste fator quer no soro quer no tumor associa-se a doença avançada,[2, 77] sugerindo que a expressão de determinados perfis de VEGF e VEGFR pode ter um valor prognóstico no CPNPC, podendo assim ajudar a identificar doentes que, potencialmente, podem ser bons respondedores a terapias antiangiogénicas.[12, 75]

A importância do VEGF tornou-o um alvo atrativo para uma terapia dirigida. O bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado, liga-se a todas as isoformas do VEGF-

A, neutralizando-as.[8, 12] Um ensaio randomizado de fase III, o AVAiL, demonstrou uma melhoria da PFS no tratamento de CPNPC avançado com bevacizumab em combinação com a quimioterapia convencional em relação à quimioterapia isolada. Contudo, não se verificou um aumento significativo da sobrevivência global.[8, 75]

Outros estudos revelaram que existem inúmeros polimorfismos genéticos associados ao gene do VEGF, os quais se correlacionam com a suscetibilidade, prognóstico e resposta terapêutica de alguns doentes, enfatizando que algumas destas variantes possam funcionar como biomarcadores no CPNPC. No entanto, existem resultados discordantes nesta área, visto que alguns estudos falharam em mostrar uma associação significativa entre os polimorfismos do VEGF e o risco/comportamento tumoral.[2]

Atualmente, o bevacizumab é a única terapia alvo antiangiogénica aprovada para o CPNPC. Segundo a NCCN, doentes com CPNPC em estadios avançados para quais as mutações EGFR e ALK foram negativas, do tipo não-espinocefalar, sem história recente de hemoptises e com um bom *performance status* (0 ou 1) podem beneficiar com o tratamento de primeira linha quer com quimioterapia isolada, quer com bevacizumab em combinação com a quimioterapia convencional.[16, 75] Qualquer esquema terapêutico com alto risco de trombocitopenia, e de potencial hemorragia, deve ser administrado de forma cautelosa em combinação com o bevacizumab. Este fármaco não deve ser usado em monoterapia, exceto se como esquema de manutenção caso a quimioterapia tenha sido administrada inicialmente.[16]

Tratamento do CPNPC avançado do tipo espinocefalar

O carcinoma espinocefalar é o segundo subtipo mais prevalente de CPNPC no mundo, causando cerca de 400.000 mortes por ano, e a sua patogénese está profundamente relacionada com o tabagismo.[78] Antigamente, todos os subtipos de CPNPC eram tratados de forma idêntica, negligenciando-se a classificação histológica dos mesmos. No entanto, estudos mostraram que a resposta a alguns agentes da quimioterapia

convencional, bem como às novas terapias alvo, é má nos doentes com carcinoma espinocelular, ao contrário do que acontece com o adenocarcinoma.[8, 57, 78] Tais achados apoiam o conceito de que o tratamento de escolha não deve ser o mesmo para todos os CPNPC, mas deve levar em consideração o subtipo histológico e o perfil molecular.[57, 79, 80]

Vários estudos demonstraram que a eficácia do pemetrexed, um agente citotóxico antifolato, em monoterapia ou em combinação com cisplatina, é superior no CPNPC não-espinocelular quando comparada com a do subtipo espinocelular.[36, 80] Esta falha no tratamento com pemetrexed no carcinoma espinocelular poderá estar relacionada com níveis elevados da timidilato sintase (TS) (enzima envolvida na síntese do DNA e que é o principal alvo intracelular do pemetrexed) nesses tumores.[36, 81, 82] Elevados níveis de TS podem servir, então, como um preditor de resistência ao pemetrexed, não estando este fármaco recomendado nos esquemas de quimioterapia do carcinoma espinocelular.[16, 83]

O tratamento do carcinoma espinocelular em estadios iniciais integra o descrito anteriormente, sendo semelhante nos diferentes subtipos histológicos, à exceção da não recomendação do pemetrexed no espinocelular.[16] Na ausência de alvos moleculares específicos aos quais se pudesse aplicar uma terapia dirigida,[78] o tratamento de primeira linha dos estadios avançados do carcinoma espinocelular passa pelos agentes citotóxicos da quimioterapia convencional (excluindo o pemetrexed).[16] O bevacizumab também está contraindicado nestes doentes, devido ao risco aumentado de hemorragia fatal.[8]

Discussão

O cancro do pulmão é uma doença com elevada morbidade e mortalidade e, apesar de todos os esforços da pesquisa nesta área, a sobrevivência global ainda permanece baixa. Para o CPNPC em estadios iniciais a cirurgia, com ou sem terapia adjuvante, permanece o *gold-standard* do tratamento. Contudo, uma grande percentagem dos doentes à apresentação já tem doença em estadios avançados/metastáticos, nos quais a ressecção cirúrgica já não é exequível. Até recentemente, a única terapia oferecida a estes doentes baseava-se em esquemas de quimioterapia aliada, nalguns casos, à radioterapia. Face aos modestos resultados obtidos com estas abordagens, tornou-se crítica a identificação de novos agentes capazes de atuar nos pontos fulcrais da carcinogénese.

A descoberta de alterações genéticas no EGFR e no ALK, bem como o conhecimento de moléculas com um papel ativo na angiogénese, como o VEGF, revolucionou o tratamento do CPNPC não-espinoelular. As pesquisas subseqüentes desenvolveram-se nesta complexa base molecular da doença, na procura de uma terapia individualizada e dirigida a alvos moleculares particulares. Fármacos inibidores do EGFR, do ALK e do VEGF melhoraram a sobrevivência livre de doença em grupos específicos de doentes com CPNPC não-espinoelular em estadios avançados. As recomendações atuais para estes estadios indicam, assim, a pesquisa de mutações no gene do EGFR e, caso esta seja negativa, de rearranjos do ALK, com terapia dirigido ao alvo nos casos em que tais alterações se confirmem. O erlotinib e o crizotinib, respetivamente, são os fármacos utilizados para este fim. Quanto aos inibidores do VEGF, o único fármaco aprovado é o bevacizumab, o qual é uma das opções disponíveis quando os testes moleculares são negativos para as alterações anteriores. No entanto, ainda não existe nenhum marcador angiogénico de valor prognóstico ou preditivo confiável no CPNPC.[84] Pelo contrário, mutações no EGRF e no ALK são altamente preditivas de resposta ao tratamento dirigido. Quanto ao valor prognóstico, sabe-se que a presença de mutações no EGFR está associada a melhores prognósticos, não se verificando o mesmo com os rearranjos do ALK.

A classificação histológica continua a ter um papel preponderante, sobretudo na separação do carcinoma espinocelular dos restantes subtipos de CPNPC, tendo implicações na estratégia terapêutica.

O futuro passa então pela caracterização histológica e molecular do CPNPC, a qual influenciará a escolha dos fármacos mais adequados a ser usados em cada doente.

Bibliografia

1. Heuvers, M.E., et al., *Patient-tailored modulation of the immune system may revolutionize future lung cancer treatment*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 580.
2. De Mello, R.A., et al., *Insights into Angiogenesis in Non-Small Cell Lung Cancer: Molecular Mechanisms, Polymorphic Genes, and Targeted Therapies*. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2012. **7**: p. 118-131.
3. Longo, Dan L.; Fauci, Anthony; Kasper, Dennis; Hauser, Stephen; Jameson, J. Larry; Loscalzo, Joseph. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill 18th Edition, 2011.
4. Mollberg, N., et al., *Mind-mapping for lung cancer: towards a personalized therapeutics approach*. Adv Ther, 2011. **28**(3): p. 173-94.
5. Sriram, K.B., et al., *Genomic medicine in non-small cell lung cancer: paving the path to personalized care*. Respirology, 2011. **16**(2): p. 257-63.
6. Araujo, A., et al., *Personalizing medicine: strategies for implementing the evaluation of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in non-small-cell lung cancer in Portugal*. Rev Port Pneumol, 2012. **18**(5): p. 244-6.
7. Hespanhol, V., et al., *Lung cancer in Northern Portugal: A hospital-based study*. Rev Port Pneumol, 2013. **19**(6): p. 245-51.
8. Raparia, K., et al., *Molecular Profiling in Non-Small Cell Lung Cancer*. Arch Pathol Lab Med, 2013. **137**: p. 481-491.
9. Dienstmann, R., P. Martinez, and E. Felip, *Personalizing Therapy with Targeted Agents in Non-Small Cell Lung Cancer*. Oncotarget 2011. **2**: p. 165-177.
10. Chen, Y.M., *Update of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer*. J Chin Med Assoc, 2013. **76**(5): p. 249-57.
11. Tanner, N.T., et al., *The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC*. Lung Cancer, 2012. **76**(2): p. 131-7.
12. Lamelas, I.P., J.A. Arca, and J.I.F. Pérez, *Directed Therapies in Lung Cancer: New Hope?* Arch Bronconeumol, 2012. **48**(10): p. 367-371.

13. Pallis, A.G. and K.N. Syrigos, *Targeting tumor neovasculature in non-small-cell lung cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. **86**(2): p. 130-42.
14. Kulesza, P., K. Ramchandran, and J.D. Patel, *Emerging concepts in the pathology and molecular biology of advanced non-small cell lung cancer*. Am J Clin Pathol, 2011. **136**(2): p. 228-38.
15. Mazzone, P. and T. Mekhail, *Current and emerging medical treatments for non-small cell lung cancer: a primer for pulmonologists*. Respir Med, 2012. **106**(4): p. 473-92.
16. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Carcinoma. Version 2.2013. NCCN Guidelines for Patients available at www.nccn.com.*
17. Hammerschmidt, S. and H. Wirtz, *Lung cancer: current diagnosis and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(49): p. 809-18; quiz 819-20.
18. Schwartz, A.M., D.E. Henson, and P. American College of Chest, *Diagnostic surgical pathology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 78S-93S.
19. Medford-Davis, L., et al., *Surgical management of early-stage non-small cell lung carcinoma and the present and future roles of adjuvant therapy: a review for the radiation oncologist*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(5): p. 1048-57.
20. Custodio, A. and J. de Castro, *Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: current status, unanswered questions and future directions*. Crit Rev Oncol Hematol, 2012. **82**(3): p. 338-60.
21. Ganti, A.K., W.W. West, and W. Zhen, *Current concepts in the management of small cell lung cancer*. Indian J Med Res, 2013. **137**(6): p. 1043-51.
22. Cagle, P.T., T.C. Allen, and R.J. Olsen, *Lung cancer biomarkers: present status and future developments*. Arch Pathol Lab Med, 2013. **137**(9): p. 1191-8.
23. Scott, W.J., et al., *Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 234S-242S.

24. Arriagada, R.B., B.; Dunant, A.; Le Chevalier, T.; Pignon, JP; Vansteenkiste, J., *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(4): p. 351-60.
25. Robinson, L.A., et al., *Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 243S-265S.
26. Port, J.L., et al., *Surgical resection for multifocal (T4) non-small cell lung cancer: is the T4 designation valid?* Ann Thorac Surg, 2007. **83**(2): p. 397-400.
27. Nagai, K., et al., *Prognosis of Resected Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Intrapulmonary Metastases*. J Thorac Oncol, 2007. **2**: p. 282-286.
28. de Perrot, M., et al., *Resection of locally advanced (T4) non-small cell lung cancer with cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(5): p. 1691-6; discussion 1697.
29. Reck, M., et al., *Management of non-small-cell lung cancer: recent developments*. Lancet 2013. **382**: p. 709-19.
30. Schiller, J.H., D.; Belani, CP; Langer, C.; Sandler, A.; Krook, J.; Zhu, J.; Johnson, DH, *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2002. **346**(2): p. 92-8.
31. Kobayashi, K. and K. Hagiwara, *Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC)*. Target Oncol, 2013. **8**(1): p. 27-33.
32. Planchard, D., *Identification of driver mutations in lung cancer: first step in personalized cancer*. Target Oncol, 2013. **8**(1): p. 3-14.
33. Wigle, D.A., *Personalized therapy for non-small cell lung cancer: hype or clinical reality?* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **23**(1): p. 30-5.
34. Gadgeel, S.M., *New targets in non-small cell lung cancer*. Curr Oncol Rep, 2013. **15**(4): p. 411-23.

35. Fruh, M., *The search for improved systemic therapy of non-small cell lung cancer-- what are today's options?* Lung Cancer, 2011. **72**(3): p. 265-70.
36. Gadgeel, S.M., et al., *Parameters for individualizing systemic therapy in non-small cell lung cancer.* Drug Resist Updat, 2010. **13**(6): p. 196-204.
37. Pallis, A.G. and K.N. Syrigos, *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC.* Lung Cancer, 2013. **80**(2): p. 120-30.
38. Hynes, N.E. and H.A. Lane, *ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors.* Nat Rev Cancer, 2005. **5**(5): p. 341-54.
39. Okabe, T., et al., *Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification.* Cancer Res, 2007. **67**(5): p. 2046-53.
40. de Mello, R.A., et al., *Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies.* World J Clin Oncol, 2011. **2**(11): p. 367-76.
41. Shigematsu, H., et al., *Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(5): p. 339-46.
42. Soria, J.-C., et al., *EGFR-mutated oncogene-addicted non-small cell lung cancer: Current trends and future prospects.* Cancer Treatment Reviews 38, 2012: p. 416-430.
43. Rusch, V., et al., *Differential Expression of the Epidermal Growth Factor Receptor and Its Ligands in Primary Non-Small Cell Lung Cancers and Adjacent Benign Lung.* Cancer Research, 1993. **53**: p. 2379-2385.
44. Rusch, V., et al., *Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression.* Clin Cancer Res 1997. **3**: p. 515-522.
45. John, T., G. Liu, and M.S. Tsao, *Overview of molecular testing in non-small-cell lung cancer: mutational analysis, gene copy number, protein expression and other*

- biomarkers of EGFR for the prediction of response to tyrosine kinase inhibitors.* Oncogene, 2009. **28 Suppl 1**: p. S14-23.
46. Cheng, L., et al., *Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine.* Mod Pathol, 2012. **25**(3): p. 347-69.
47. MacConaill, L.E., *Advancing personalized cancer medicine in lung cancer.* Arch Pathol Lab Med, 2012. **136**(10): p. 1210-6.
48. Paez, J.G., et al., *EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy.* Science, 2004. **304**(5676): p. 1497-500.
49. Lynch, T.J., et al., *Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib.* N Engl J Med, 2004. **350**: p. 2129-39.
50. Pao, W., et al., *EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(36): p. 13306-11.
51. Cagle, P.T. and T.C. Allen, *Lung cancer genotype-based therapy and predictive biomarkers: present and future.* Arch Pathol Lab Med, 2012. **136**(12): p. 1482-91.
52. Yun, C.H., et al., *Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity.* Cancer Cell, 2007. **11**(3): p. 217-27.
53. Ma, P.C., *Personalized targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer.* Cleve Clin J Med, 2012. **79 Electronic Suppl 1**: p. eS56-60.
54. Riely, G.J., et al., *Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer.* Clin Cancer Res, 2006. **12**(24): p. 7232-41.
55. Fukuoka, M., et al., *Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS).* J Clin Oncol, 2011. **29**(21): p. 2866-74.

56. D'Angelo, S.P., et al., *Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas*. J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 2066-70.
57. Moreira, A.L. and R.H. Thornton, *Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing*. Clin Lung Cancer, 2012. **13**(5): p. 334-9.
58. Wheeler, D.L., E.F. Dunn, and P.M. Harari, *Understanding resistance to EGFR inhibitors-impact on future treatment strategies*. Nat Rev Clin Oncol, 2010. **7**(9): p. 493-507.
59. Hinoda, Y., et al., *Monoclonal antibodies as effective therapeutic agents for solid tumors*. Cancer Sci, 2004. **95**: p. 621-625.
60. Pirker, R., et al., *Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial*. Lancet, 2009. **373**: p. 1525-31.
61. O'Byrne, K.J., et al., *Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study*. Lancet Oncol, 2011. **12**: p. 795-805.
62. Mok, T.S., et al., *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. N Engl J Med, 2009. **361**(10): p. 947-57.
63. Rossi, A., et al., *Should epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors be considered ideal drugs for the treatment of selected advanced non-small cell lung cancer patients?* Cancer Treatment Reviews 39 2013: p. 498-497.
64. Palmer, R.H., et al., *Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease*. Biochem J, 2009. **420**(3): p. 345-61.
65. Soda, M., et al., *Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer*. Nature, 2007. **448**(7153): p. 561-6.
66. Choi, Y.L., et al., *Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer*. Cancer Res, 2008. **68**(13): p. 4971-6.

67. Gridelli, C., et al., *ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC*. Cancer Treatment Reviews 40 2014: p. 300-306.
68. Shaw, A.T., et al., *Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK*. J Clin Oncol, 2009. **27**(26): p. 4247-53.
69. Takeuchi, K., et al., *KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(9): p. 3143-9.
70. Wong, D.W., et al., *The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS*. Cancer, 2009. **115**(8): p. 1723-33.
71. Kwak, E.L., et al., *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(18): p. 1693-703.
72. Choi, Y.L., et al., *EML4-ALK Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors*. N Engl J Med 2010. **363**: p. 1734-9.
73. Jain, L., et al., *The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors*. Mol Cancer Ther, 2009. **8**(9): p. 2496-508.
74. Sandler, A., et al., *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(24): p. 2542-50.
75. Sandomenico, C., et al., *Bevacizumab in Non Small Cell Lung Cancer: Development, Current Status and Issues*. Current Medicinal Chemistry, 2012. **19**: p. 961-971.
76. Veikkola, T. and K. Alitalo, *VEGFs, receptors and angiogenesis*. Semin Cancer Biol, 1999. **9**(3): p. 211-20.
77. O'Byrne, K.J., et al., *Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer*. Br J Cancer, 2000. **82**(8): p. 1427-32.
78. Kim, H.S., et al., *Personalized therapy on the horizon for squamous cell carcinoma of the lung*. Lung Cancer, 2013. **80**(3): p. 249-55.

79. Gridelli, C., et al., *Recent issues in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology*. Lung Cancer, 2010. **68**(3): p. 319-31.
80. Sulpher, J.A., et al., *Factors influencing a specific pathologic diagnosis of non-small-cell lung carcinoma*. Clin Lung Cancer, 2013. **14**(3): p. 238-44.
81. Zheng, Z., et al., *Thymidylate synthase in situ protein expression and survival in stage I nonsmall-cell lung cancer*. Cancer, 2008. **112**(12): p. 2765-73.
82. Bepler, G., et al., *Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(10): p. 1112-8.
83. Simon, G.R., *Individualizing chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) in the adjuvant and advanced setting: current status and future directions*. Curr Treat Options Oncol, 2008. **9**(4-6): p. 300-12.
84. Salgia, R., *Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in nonsmall cell lung cancer*. Cancer, 2011. **117**(17): p. 3889-99.

Tabelas

Tabela 1: Sistema de estadiamento TNM (7ª edição) para o CPNPC

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não individualizado ou tumor encontrado pela presença de células malignas na expetoração ou no lavado brônquico, mas não visualizado na imagiologia ou por broncoscopia
T0	Sem evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm de maior diâmetro, circundado por pulmão ou por pleura visceral, sem invasão mais proximal do que o brônquico lobar
T1a	Tumor ≤ 2 cm de maior diâmetro
T1b	Tumor > 2 cm mas ≤ 3 cm de maior diâmetro
T2	Tumor > 3 cm mas ≤ 7 cm com qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none">- Envolve o brônquio principal, ≥ 2 cm distal à carina- Invade a pleura visceral- Associado a atelectasia ou a pneumonite obstrutiva que se estende até à região hilar mas sem envolvimento de todo o pulmão
T2a	Tumor > 3 cm mas ≤ 5 cm de maior diâmetro
T2b	Tumor > 5 cm mas ≤ 7 cm de maior diâmetro
T3	Tumor > 7 cm ou que invade diretamente qualquer um dos seguintes: parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma nervo frênico, pleura mediastínica ou pericárdio parietal

Tumor < 2 cm distal à carina mas em envolvimento da mesma

Tumor com atelectasia associada ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão

Nódulo (s) do tumor separado(s) no mesmo lobo

T4

Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer um dos seguintes: mediastino, coração ou grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral ou carina

Nódulo (s) do tumor separado (s) num lobo ipsilateral diferente

Gânglios linfáticos regionais (N)

NX Gânglios linfáticos regionais não foram avaliados

N0 Sem invasão de gânglios linfáticos regionais

N1 Metástases presentes em gânglios linfáticos ipsilaterais peribrônquicos e/ou ipsilaterais hilares e nódulos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta

N2 Metástase em gânglio mediastínico ipsilateral e/ou em gânglio (s) linfático (s) subcarineal (ais)

N3 Metástases no mediastino contralateral, hilar contralateral, escalénio ipsilateral ou contralateral, gânglio(s) linfático(s) supraclavicular(es)

Metástases à distância (M)

MX Metástases à distância não foram avaliadas

M0 Sem metástases à distância

M1 Metástases à distância

M1a Nódulos tumorais isolados em lobo contralateral

Tumores com nódulos pleurais ou derrame maligno pleural (ou pericárdico)

M1b

Metástases à distância

Adaptado de “*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Carcinoma. Version 2.2013*” [16]

Tabela 2: Estadiamento anatómico e grupos de prognóstico

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
	T1b		
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	
	T1b	N1	
	T2a	N1	
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	
Estadio IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	
	T2a	N2	
	T2b	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
	T4	N0	
	T4	N1	
Estadio IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	
	T2a	N3	
	T2b	N3	
	T3	N3	
	T4	N2	
	T4	N3	

Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a
	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Adaptado de “*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Carcinoma. Version 2.2013*” [16]

Tabela 3: Critérios das provas de função respiratória que influenciam a escolha dos doentes candidatos a cirurgia no CPNPC [3, 17]

FEV₁ > 2 L ou > 80% do previsto	Reserva adequada para uma pneumectomia
FEV₁ > 1,5 L	Reserva adequada para uma lobectomia

Se função pulmonar *bordeline*, mas com tumor ressecável, deve ser realizado um teste de esforço cardiopulmonar (espiroergometria), o qual dá uma estimativa do VO₂máx:

VO ₂ máx > 20 mL (Kg.min)	Reserva adequada para pneumectomia
VO ₂ máx < 15 mL (Kg.min)	Critério para inoperabilidade

Os doentes incapazes de tolerar uma pneumectomia ou lobectomia face a alterações nas provas de função pulmonar podem ser candidatos a ressecções mais limitadas. Contudo, as taxas de recorrência local são mais altas e há uma redução da sobrevivência global.

FEV₁ – volume expiratório forçado no 1º segundo; VO₂máx – consumo máximo de oxigénio

Tabela 4: Contraindicações *major* para a cirurgia no CPNPC [3]

Enfarte do miocárdio nos últimos 3 meses
Arritmias descontroladas
FEV ₁ < 1 L
Retenção de CO ₂ (PCO ₂ em repouso < 40 %)
Capacidade de difusão do CO (DL _{CO}) < 40 %
Hipertensão pulmonar grave

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Venceslau Espanhol agradeço a sua dedicada e empenhada orientação, bem como toda a disponibilidade demonstrada, fundamentais para a realização deste trabalho.

A Adão Rocha Pacheco, Ana Maria Pereira e Carla Luísa Pereira agradeço por toda a ajuda e apoio incondicionais.

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção. Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés. Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra. Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.