



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PAULA ANDREIA DE PAIVA CASTELO BRANCO

***Importância do Alectinib na terapêutica de doentes com
metástases cerebrais***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR^a DANIELA MADAMA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

FEVEREIRO/2021

IMPORTÂNCIA DO ALECTINIB NA TERAPÊUTICA DE DOENTES COM METÁSTASES CEREBRAIS

Paula Andreia de Paiva Castelo Branco¹. Daniela Madama^{2*}. Carlos Robalo
Cordeiro³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Médica Pneumologista, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

³ Diretor da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Diretor de Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

*Autor correspondente:

Daniela Madama

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

E-mail: madama.daniela@gmail.com

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Resumo

Introdução: O carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPCNP) com rearranjo *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) positivo em estágio avançado permite uma abordagem terapêutica dirigida, através dos novos inibidores tirosina cinase (TKI). Este subtipo molecular tem maior propensão para a metastização cerebral, por isso, requer inibidores com elevada eficácia no sistema nervoso central (SNC).

Caso Clínico: Doentes do sexo masculino, diagnosticados com CPCNP estágio IV, inoperável, com rearranjo ALK positivo. Iniciaram tratamento com crizotinib, com bom controlo sistémico, porém houve progressão no SNC, levando à necessidade de substituição terapêutica. A opção foi o início de um inibidor de segunda geração, mais potente e eficaz, evitando o recurso a terapêutica local.

Conclusão: O alectinib é um TKI de segunda geração que demonstrou ser eficaz na metastização intracraniana, nos doentes refratários ao crizotinib, diminuindo consideravelmente o número de metástases, permitindo adiar a utilização de radioterapia, prevenindo os seus efeitos nefastos.

Palavras-chave

Carcinoma pulmonar não pequenas células. Rearranjo ALK. Metástases cerebrais. Alectinib.

Abstract

Introduction: The non-small cell lung carcinoma (NSCLC) with positive rearrangement of anaplastic lymphoma kinase (ALK), in advanced stage, allows a targeted therapeutic approach, through the new tyrosine kinase inhibitors (TKI). This molecular subtype is more prone to brain metastases; therefore, it requires inhibitors with high efficacy in the central nervous system (CNS).

Case Report: Male patients, diagnosed with stage IV NSCLC, inoperable, with positive ALK rearrangement. They started treatment with crizotinib, with good systemic control, but there was progression in the CNS, leading to the need for therapeutic replacement. The option was to start a second generation TKI, a more potent and effective inhibitor, avoiding the use of local therapy.

Conclusion: Alectinib is a second generation TKI that has been shown to be effective in intracranial metastases in patients refractory to crizotinib, considerably decreasing the number of metastases, allowing the use of radiotherapy to be postponed, preventing its harmful effects.

Keywords

Non-small cell lung cancer. ALK rearrangement. Cerebral metastases. Alectinib.

Glossário de abreviaturas

ALK – *Anaplastic lymphoma kinase*

AST – Aspartato aminotransferase

BHE – Barreira hematoencefálica

CIR – Taxa de incidência cumulativa

COOR – Taxa de resposta completa/parcial no SNC

CPNCP – Carcinoma pulmonar não pequenas células

DCR – Taxa de controlo da doença

DOR – Duração de resposta

FISH – Hibridização *in situ* por fluorescência

IMC – Índice de massa corporal

MET – Gene MET

ORR – Taxa de resposta objetiva

OS – Sobrevida geral

PET – Tomografia por emissão de positrões

PFS – Sobrevida livre de progressão

RANO – Critérios de avaliação da resposta em Neuro-oncologia

RECIST 1.1 – Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos

ROS1 – Gene ROS1

TC – Tomografia computadorizada

TC-CE – Tomografia computadorizada crânio-encefálica

TKI – Inibidor tirosina cinase

SNC – Sistema nervoso central

SRS – Radiocirurgia estereotáxica

UMA – Unidade maço-ano

Introdução

O cancro do pulmão é a principal causa de morte oncológica mundial, sendo que 80% dos tumores são CPCNP, destes, 5% correspondem a um subgrupo com alterações moleculares muito específicas, apresentam rearranjos no gene ALK. Atualmente, este perfil molecular permite uma terapêutica dirigida, através dos TKI, melhorando significativamente a sobrevida destes doentes.¹

Os tumores ALK-CPCNP estão associados a um risco elevado de desenvolver metastização no SNC, conferindo mau prognóstico e pior qualidade de vida aos doentes, daí que seja fulcral que o tratamento instituído consiga transpor eficazmente a barreira hematoencefálica (BHE).¹

Os autores descrevem dois casos clínicos, diagnosticados com CPCNP em estágio avançado, com o rearranjo do gene ALK presente detetado pela técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Iniciaram tratamento com crizotinib, o primeiro TKI desenvolvido e aprovado para o CPCNP-ALK positivo inoperável. Contudo, houve progressão no SNC, justificando a necessidade de iniciar um TKI de segunda geração, altamente seletivo e potente, com melhor penetrância no SNC.

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 66 anos, diagnosticado em maio de 2017, com um adenocarcinoma pulmonar, estágio IV, inoperável, com metastização pulmonar, ganglionar e óssea.

Nos antecedentes pessoais de salientar doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome de apneia obstrutiva do sono, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva e carga tabágica elevada (70 unidades maço-ano (UMA)). Encontra-se medicado com metformina, losartan, dabigatran e furosemida. No exame objetivo é de realçar um índice de massa corporal (IMC) de 34,2 kg/m² (obesidade grau I).

Incidentalmente, na radiografia torácica, foi detetado um nódulo pulmonar no lobo inferior esquerdo. Realizou-se uma tomografia computadorizada (TC) torácica e uma videobroncoscopia flexível, que demonstrou uma distorção da arquitetura do brônquio lobar inferior esquerdo, com irregularidade da mucosa. Foram realizados escovado brônquico e múltiplas biópsias, que identificaram invasão da lâmina própria com adenocarcinoma primitivo do pulmão. Na tomografia por emissão de positrões (PET-18F-FDG) de estadiamento, identificou-se metastização pulmonar esquerda, ganglionar e óssea múltipla.

O doente inicialmente cumpriu terapêutica com platina e pemetrexed, pois aguardava resultado da pesquisa da translocação dos genes ALK e ROS1 e amplificação do gene MET por FISH.

Em novembro de 2017, após confirmação da positividade para o rearranjo ALK, iniciou crizotinib 250mg 2id, mantendo este regime terapêutico durante 19 meses.

Em abril de 2019, realizou-se uma TC crânio encefálica (TC-CE) de controle, que revelou progressão intracraniana, com múltiplas lesões metastáticas, completamente assintomáticas. Consequentemente, iniciou alectinib 600mg 2id, em julho de 2019. Após dois meses, a TC-CE demonstrou evolução favorável, com regressão de algumas das lesões, nomeadamente da de maiores dimensões localizada no corpo do núcleo caudado direito, persistindo as lesões observadas a nível frontal médio esquerdo e a nível temporal posterior bilateral, embora com menores dimensões.

Ao décimo sexto mês de tratamento, a TC-CE revelou “sinais de regressão das lesões expansivas intra-axiais hipercaptantes previamente visualizadas, de modo aparentemente total e sem evidência de inequívocos sinais de resíduo lesional. Persistente área focal hiperdensa subcortical frontal anterior e superior esquerda. Restante exame sem alterações ditas de novo.” (Figura 1).

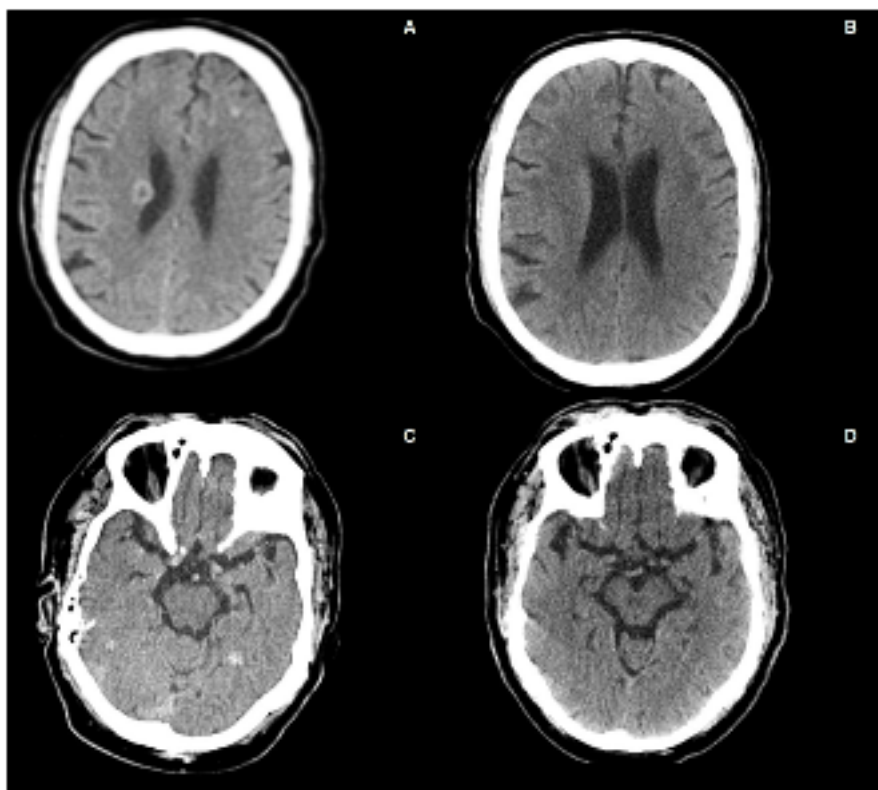


Figura 1: TC-CE – A e C: Metástases cerebrais pré alectinib; B e D: Ausência das lesões ao décimo sexto mês de tratamento com alectinib.

Para além de excelente controlo metastático cerebral, na TC torácica não se observaram lesões nodulares suspeitas (Figura 2).

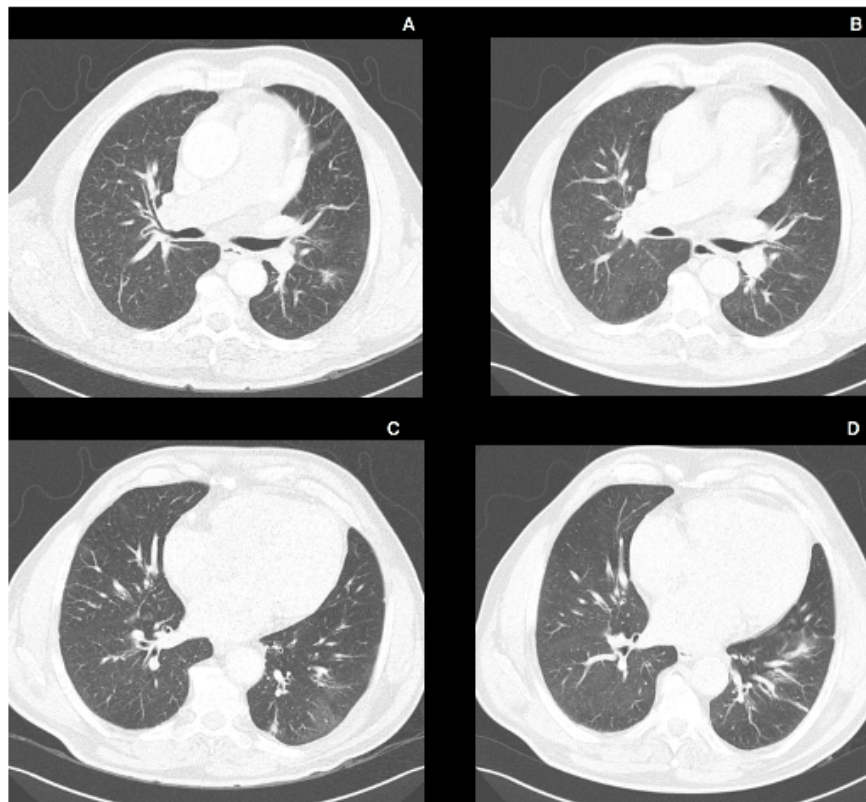


Figura 2: TC torácica – A e C: Pré-alectinib; B e D: Após 18 ciclos de alectinib.

Atualmente, o doente mantém terapêutica com alectinib, tendo já completado dezanove ciclos, sem efeitos secundários, com bom controlo sistémico da doença, sem qualquer evidência de progressão, inclusive da metastização cerebral.

O segundo caso clínico retrata um doente do sexo masculino, de 63 anos, diagnosticado em agosto de 2016, com um adenocarcinoma pulmonar, estágio IV, com metastização pulmonar (lesões nodulares e linfagite carcinomatosa), ganglionar e hepática.

É de salientar nos antecedentes pessoais um enfarte agudo do miocárdio em 2015 e a carga tabágica de 50 UMA. A medicação habitual é perindopril, carvedilol, aspirina e atorvastatina. Apresenta bom estado geral. Sem alterações relevantes no exame objetivo.

Em agosto de 2016, recorreu a uma consulta de Pneumologia devido a tosse seca persistente. Ao exame físico apresentava murmúrio vesicular diminuído no 1/3 inferior do hemitórax esquerdo e ferveores crepitantes na base direita. Realizou uma radiografia torácica, que demonstrou um infiltrado pulmonar na base esquerda com provável derrame pleural associado. Na TC torácica estava presente uma área hipocaptante com 52 mm, no segmento ântero-interno do lobo inferior esquerdo, associada a múltiplas adenopatias brônquicas bilaterais e diversos nódulos dispersos pelo parênquima pulmonar esquerdo e direito. Nos cortes que intercetavam o abdómen superior identificaram-se dois nódulos hipocaptantes no fígado. A broncofibroscopia subsequente revelou abaulamento da porção inicial do brônquio lobar inferior e vascularização anómala. Recolheram-se amostras de lavado e escovado brônquico e múltiplas biópsias brônquicas, que confirmaram

o diagnóstico de adenocarcinoma invasivo. A PET-18F-FDG evidenciou metastização ganglionar, pulmonar, pleural homolateral, hepática e óssea.

Em dezembro, após identificação da translocação do gene ALK por FISH, iniciou crizotinib 250mg 2id, que demonstrou boa eficácia no controlo da doença sistémica, visto que a TC torácica após 4 meses revelou redução dimensional da lesão tumoral primitiva e das localizações secundárias hepáticas e desaparecimento das lesões pulmonares no pulmão contralateral.

Permaneceu sob crizotinib durante 24 meses, porém houve progressão da doença metastática no SNC, diagnosticada na TC-CE de controlo através de “lesões expansivas subcorticais com realce após contraste a favorecer etiologia neoplásica secundária”, levando à substituição do crizotinib pelo alectinib, no esquema de 600mg 2id, em janeiro de 2019. No controlo imagiológico do SNC, em maio, verificou-se “desaparecimento das lesões expansivas presentes em exame anterior, persistindo embora de menores dimensões a lesão subcortical frontal posterior esquerda”.

Ao vigésimo primeiro mês sob alectinib, a TC-CE evidenciou “realce punctiforme frontal posterior esquerdo adjacente ao sulco pré-central inferiormente em localização de prévia lesão secundária pelo que se admite lesão residual. Não se identificam outras captações anómalas de contraste.”

(Figura 3).

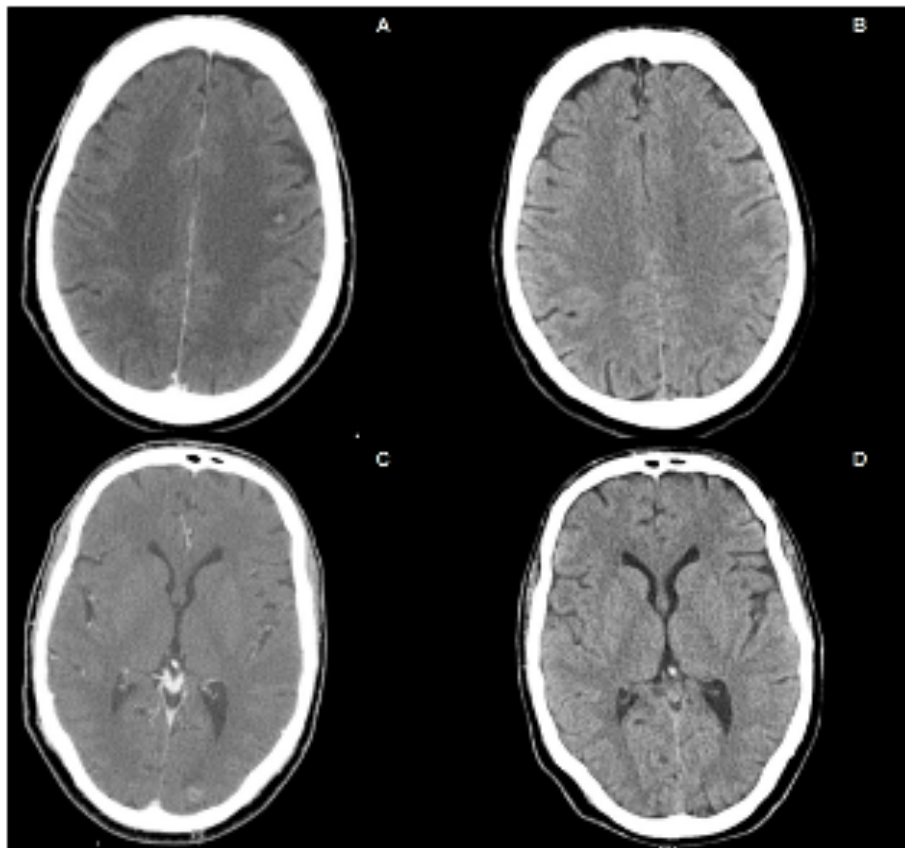


Figura 3: TC-CE – A e C: Metástases cerebrais pré alectinib; B e D: Ausência das lesões ao vigésimo primeiro mês de tratamento com alectinib.

A TC torácica identificou “(...) aspetos que evidenciam estabilidade morfológica face a exame prévio. Sem alterações no parênquima pulmonar direito. Nódulos hepáticos estáveis.” (Figura 4).

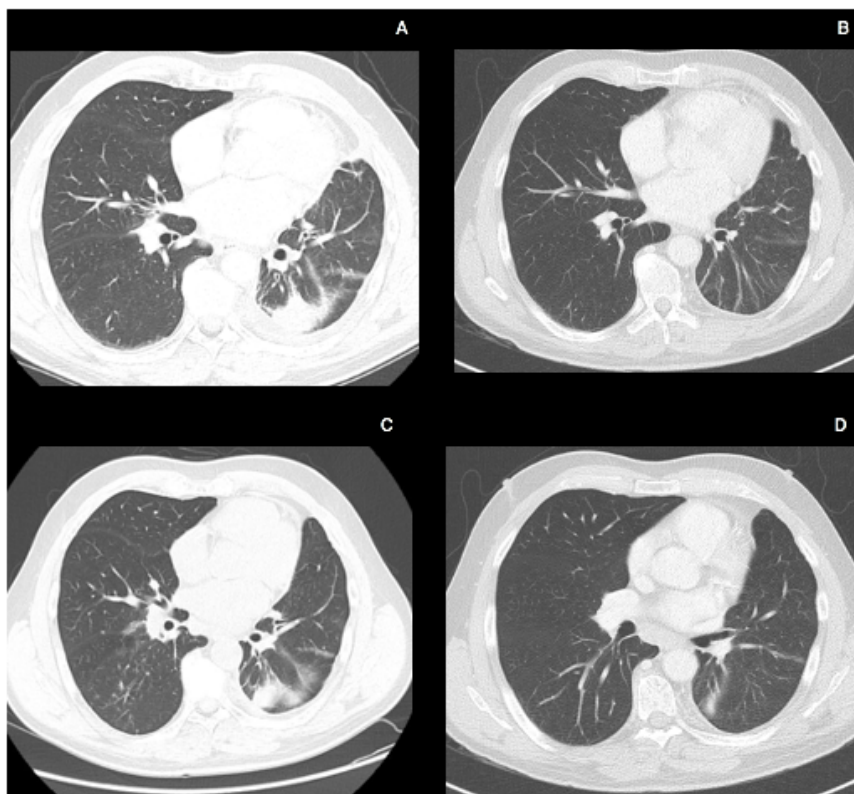


Figura 4: TC torácica – A e C: Pré-alectinib; B e D: Após 22 ciclos de alectinib.

O doente mantém o alectinib, completando já 24 ciclos, sem efeitos adversos, com distinta estabilização da doença sistémica e excelente resposta intracraniana.

Discussão

O SNC é o local de eleição para a metastização dos CPCNP-ALK positivos, conferindo mau prognóstico e pior qualidade de vida aos doentes: a sobrevida aos 5 anos antes da aprovação dos TKI era de 2,3%, visto que a quimioterapia preconizada era ineficaz a transpor a BHE, sendo necessário recorrer a radioterapia holocraneana, a neurocirurgia e a radiocirurgia estereotáxica (SRS), associada a tratamento farmacológico, com corticoterapia e anticonvulsivantes, para controlo da doença metastática intracraniana.^{2,3}

O crizotinib foi o primeiro inibidor a ser aprovado como tratamento de primeira linha para o CPCNP-ALK positivo, em estágio avançado, demonstrando superioridade na sobrevida comparativamente à quimioterapia. Porém, inevitavelmente, os doentes experienciam progressão da doença, sendo que a maioria desenvolve metástases cerebrais, tipicamente ao fim de 12-14 meses de tratamento, sugerindo que tem eficácia limitada no controlo da doença intracraniana.² A resistência ao crizotinib pode estar relacionada com a pouca eficácia na

transposição da BHE, com o desenvolvimento de mutações secundárias ou amplificações no gene ALK, ou com mecanismos de *bypass* por ativação de outros recetores tirosina cinase. ^{4,5}

O alectinib é um TKI de segunda geração, com maior eficácia a transpor a BHE, possivelmente por não ser um substrato da glicoproteína-p, atingindo concentrações superiores no líquido cefaloraquídeo. ^{1,3} É, também, um inibidor mais potente e abrangente, visto que há resposta favorável a algumas das mutações adquiridas no gene ALK, responsáveis pela resistência ao crizotinib. ²

Em 2015, foi publicado um estudo fase II, que demonstrou a eficácia do alectinib em CPCNP-ALK positivo refratário ao crizotinib, com diminuição das metástases cerebrais e taxa de resposta objetiva (ORR) no SNC de 57%, com resposta completa em 27% dos doentes, contribuindo para a aprovação do alectinib como fármaco de segunda linha em doentes que progrediam sob crizotinib. ⁶

Yang J. e colegas apresentaram os resultados da eficácia do alectinib após seguimento de 15 e 18 meses dos estudos fase II. Concluíram que a ORR no SNC representava 64%, a taxa de controlo da doença (DCR) no SNC era de 90% e a duração de resposta (DOR) de 10,8 meses, corroborando o notável controlo da doença intracraniana. ⁷

A taxa de incidência cumulativa (CIR) de progressão no SNC aos 24 meses, dos doentes com metastização cerebral sob alectinib, em segunda linha terapêutica, foi de 43,9%, a CIR de progressão fora do SNC foi de 31%. Em doentes sem metastização intracraniana, a CIR-SNC foi de 8% e de 50,9% fora do SNC, sugerindo que o alectinib consegue prevenir eficazmente a progressão da doença no SNC. ⁸

No estudo ALUR, fase III, os doentes refratários ao crizotinib, foram submetidos a tratamento com alectinib ou com quimioterapia, sendo que a sobrevida livre de progressão (PFS) foi significativamente superior com o primeiro fármaco (7,1 meses *versus* 1,6 meses, respetivamente). Nos doentes com metastização cerebral, a ORR foi de 54,2% nos doentes sob alectinib *versus* 0% dos doentes sob quimioterapia, indicando que o alectinib tem controlo ativo no SNC, contrariamente à quimioterapia. O perfil de segurança e tolerabilidade do alectinib demonstrou ser favoravelmente superior, apesar da maior duração de tratamento (20 semanas *versus* 6 semanas). ⁹

No ensaio ALEX, em que se comparou a eficácia do alectinib com a do crizotinib, em doentes sem tratamento com TKI prévio, a PFS do primeiro fármaco foi significativamente superior à do segundo (não estimada *versus* 11,1 meses), independentemente de apresentarem metástases cerebrais ao diagnóstico, ou de tratamento local com radioterapia, assim como a duração de resposta no SNC (17,3 meses *versus* 5,5 meses). ^{5,10} Estes resultados foram congruentes com os resultados obtidos no ensaio randomizado J-ALEX, em doentes japoneses, com uma PFS não estimada no grupo do alectinib *versus* 10,2 meses no grupo do crizotinib. ⁴

Após mais 10 meses de seguimento dos doentes do ensaio ALEX, verificou-se que a PFS foi de 34,8 meses com o alectinib e de 10,9 meses com o crizotinib. ¹¹ Comprova-se, mais uma vez, um efeito protetor no desenvolvimento da metastização intracraniana com o alectinib.

Geralmente os ensaios estendem os critérios de avaliação de resposta nos tumores sólidos (RECIST 1.1) para avaliar a metastização intracraniana, agrupando metástases do SNC com metástases extra SNC. Todavia, grande parte dos fármacos não atravessa eficazmente a BHE, levando à progressão no SNC, apesar dos bons resultados sistémicos. Com os novos TKI, houve necessidade de avaliar a eficácia no SNC, através de uma ferramenta mais dirigida – a avaliação da resposta em Neuro-oncologia (RANO). A eficácia do alectinib foi avaliada por ambos os critérios e verificou-se que, independentemente da metodologia, o fármaco obteve significativa percentagem de doentes com resposta completa ou parcial no SNC (COOR) – 67% através do RECIST e 57% através do RANO. Apuraram, também, que doentes sem história de irradiação obtiveram melhor resposta intracraniana com o alectinib. ^{2,12}

Entre doentes do ensaio ALEX, que tinham metastização cerebral de base, houve resposta em 81% dos doentes sob alectinib *versus* 50% dos doentes sob crizotinib, com maior percentagem de resposta completa no grupo do alectinib (38% *versus* 5%). ⁵

Este último fármaco, alcançou reduções tumorais superiores a 75% e 50% em 36,2% e 75% dos doentes, respetivamente, *versus* 19,9% e 50,3% nos doentes sob crizotinib. ¹¹

Com estes resultados, com a redução do número de lesões e do volume das mesmas, se eventualmente for necessário recorrer a tratamento local, os doentes tornam-se candidatos a radioterapia estereotáxica, que está associada a menor toxicidade aguda e menor declínio das funções executivas superiores. ³

O custo elevado do tratamento da metastização intracraniana pode ser evitado se for possível preveni-la, nomeadamente através do uso do alectinib, como provado num estudo em que se avaliou o impacto económico e se verificou que é possível poupar aproximadamente 41434\$ por doente, se aquele for usado como fármaco de primeira linha. ¹³

Analisando o perfil de toxicidade do alectinib e do crizotinib nos diversos ensaios, o segundo fármaco esteve associado a maior número de eventos adversos grau 3-5, apesar da menor duração de tratamento, com maior taxa de interrupção temporária e de descontinuação da terapêutica. Os efeitos secundários mais frequentes com o alectinib são o aumento da bilirrubina, da aspartato aminotransferase (AST) e da creatinina. ¹

Concluindo, o alectinib demonstra benefício sob o crizotinib, particularmente nos doentes sem metastização cerebral ao diagnóstico, com tempo de progressão da metastização deveras superior e menor incidência cumulativa de metástases cerebrais, revelando um efeito protetor no SNC. Para além de prevenir a metastização, nos doentes que já a possuem, demonstra controlo eficaz no tratamento e desenvolvimento de novas lesões. ¹⁴ Estes resultados também permitem

reduzir e adiar a necessidade de tratamento local, diminuindo as suas consequências deletérias, nomeadamente o declínio cognitivo, com prejuízo na qualidade de vida destes doentes, e que apenas resultam em ligeiro benefício na sobrevida geral (OS).^{2,3} Aliás, o tratamento inicial combinado (TKI e terapêutica local) não melhora significativamente a PFS, nem a OS dos doentes, comparativamente ao tratamento inicial exclusivo com TKI, logo, não há qualquer benefício em antecipar o tratamento combinado, melhorando assim a qualidade de vida dos doentes.¹⁵

Conclusão

Os casos clínicos apresentados realçam a importância do alectinib no tratamento das metástases cerebrais decorrentes dos CPCNP ALK positivos refratários ao crizotinib. É um fármaco potente, com atividade antitumoral significativa no controlo da doença intracraniana. Associadamente, possui um perfil de toxicidade favorável em comparação ao do crizotinib.

Os doentes são seguidos em consulta mensal, com vigilância imagiológica regular, mantendo um bom estado geral, sem efeitos adversos a relatar. A excelente resposta intracraniana obtida com o alectinib permitiu que não fosse necessária terapêutica local, evitando os seus efeitos deletérios.

Consentimento

O consentimento informado de cada um dos doentes encontra-se no Anexo I.

Agradecimentos

À Dr^a Daniela Madama, por aceitar ser minha orientadora, pelo apoio que sempre demonstrou, pela atenção e cuidado na forma como acompanhou o desenvolvimento desta tese de mestrado.

Ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro, pela disponibilidade prestada na realização deste trabalho.

À minha família, por ter estado sempre presente neste percurso tão desafiante.

Aos meus amigos e colegas de curso, pelo suporte e motivação ao longo destes últimos seis anos.

Referências bibliográficas

1. TOMASINI, Pascale *et al.* - Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**. ISSN 17534666. 13:2019) 1–11. doi: 10.1177/1753466619831906.
2. DODSON, C. *et al.* - Tyrosine kinase inhibitor therapy for brain metastases in non-small-cell lung cancer: A primer for radiologists. **American Journal of Neuroradiology**. ISSN 1936959X. 41:5 (2020) 738–750. doi: 10.3174/AJNR.A6477.
3. WRONA, A. - Management of CNS disease in ALK-positive non-small cell lung cancer: Is whole brain radiotherapy still needed? **Cancer/Radiotherapie**. ISSN 17696658. 23:5 (2019) 432–438. doi: 10.1016/j.canrad.2019.03.009.
4. HIDA, Toyooki *et al.* - Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 390:10089 (2017) 29–39. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
5. PETERS, Solange *et al.* - Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 377:9 (2017) 829–838. doi: 10.1056/nejmoa1704795.
6. OU, Sai Hong Ignatius *et al.* - Alectinib in crizotinib-refractory alk-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 15277755. 34:7 (2016) 661–668. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9443.
7. YANG, James Chih Hsin *et al.* - Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**. ISSN 15561380. 12:10 (2017) 1552–1560. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.070.
8. GADGEEL, Shirish *et al.* - Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. **British Journal of Cancer**. ISSN 15321827. 118:1 (2018) 38–42. doi: 10.1038/bjc.2017.395.
9. NOVELLO, S. *et al.* - Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. **Annals of Oncology**. ISSN 15698041. 29:6 (2018) 1409–1416. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
10. GADGEEL, S. *et al.* - Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK β) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. **Annals of Oncology**. ISSN 15698041. 29:11 (2018) 2214–2222. doi: 10.1093/annonc/mdy405.
11. CAMIDGE, D. Ross *et al.* - Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. **Journal of Thoracic Oncology**. ISSN 15561380. 14:7 (2019) 1233–

1243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007.

12. GANDHI, Leena *et al.* - Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. **European Journal of Cancer**. ISSN 18790852. 82:July (2017) 27–33. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.019.

13. BURUDPAKDEE, C. *et al.* - Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**. ISSN 18728332. 119:March (2018) 103–111. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.03.008.

14. NISHIO, Makoto *et al.* - Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer**. ISSN 18728332. 121:April (2018) 37–40. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.04.015.

15. SINGH, Raj *et al.* - Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches. **Radiotherapy and Oncology**. ISSN 18790887. 144:2020) 165–179. doi: 10.1016/j.radonc.2019.11.010.

Anexo I
Consentimento Informado

Formulário de consentimento

Para o consentimento de um(a) doente para a publicação de imagens e/ou informação sobre este/esta.

Nome do(a) doente: _____

Relação com o(a) doente _____

(se o(a) doente não assinar este formulário)

Descrição da fotografia, imagem, texto ou outro material (Material) sobre o(a) doente. Deverá ser anexa uma cópia do Material a este formulário.

Título provisório do artigo no qual o Material será incluído: Tratamento de Acúria em
Tuberculose de novo (ou) Reinfecção

CONSENTIMENTO

Eu _____ [NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente apareça num artigo de tese de mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Confirmo que eu: (assinale as caixas para confirmar)

- vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente
- estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento.

Compreendo o seguinte:

- (1) O Material será 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 numa revista com distribuição mundial.
- (4) O artigo, incluindo o Material, poderá ser alvo de um comunicado de imprensa e pode ser relacionado com atividades nas redes sociais e/ou outras atividades promocionais.
- (5) O texto do artigo será editado para verificação de estilo, gramática e consistência antes da publicação.
- (6) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
- (7) 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.
- (8) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinatura: _____ Assinatura em letra de imprensa: _____

Endereço: _____ Endereço de e-mail: _____

Data: 16.05.2020 Nº de telefone: _____

Formulário de consentimento

Para o consentimento de um(a) doente para a publicação de imagens e/ou informação sobre este/esta.

Nome do(a) doente: _____

Relação com o(a) doente _____

(se o(a) doente não assinar este formulário)

Descrição da fotografia, imagem, texto ou outro material (Material) sobre o(a) doente. Deverá ser anexa uma cópia do Material a este formulário.

Título provisório do artigo no qual o Material será incluído: Insuficiência e Alterações na fisiologia de pessoas com medula espinhal

CONSENTIMENTO

Eu _____ [NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente apareça num artigo de tese de mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Confirmo que eu: (assinale as caixas para confirmar)

- vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente
- estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento.

Compreendo o seguinte:

- (1) O Material será 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 numa revista com distribuição mundial.
- (4) O artigo, incluindo o Material, poderá ser alvo de um comunicado de imprensa e pode ser relacionado com atividades nas redes sociais e/ou outras atividades promocionais.
- (5) O texto do artigo será editado para verificação de estilo, gramática e consistência antes da publicação.
- (6) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
- (7) 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.
- (8) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinado: _____

Endereço: Saga - Vagos

Data: 26 Out. 2020

Nome em letra de imprensa: _____

Endereço de e-mail: _____

Nº de telefone: _____